

UNIVERSITE DE CLERMONT
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année scolaire ~~1964-1965~~ 1966.

INFLUENCE DE L'EXCIPIENT SUR L'ÉLIMINATION DU GLYCERYL-GAIACOL ADMINISTRÉ EN CAPSULES RECTALES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Daniel GISCLON

Pharmacien

Assistant à la Faculté

Jury de Thèse :

MM.	P. FEBVRE,	Professeur	(Président).
	M. COULET,	Professeur	(Juge).
	P. TRONCHE,	Professeur	(Juge).
	P. BASTIDE,	Professeur	(Juge).



**INFLUENCE DE L'EXCIPIENT
SUR L'ÉLIMINATION
DU GLYCERYL-GAIACOL
ADMINISTRÉ EN CAPSULES RECTALES**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

en témoignage de ma profonde affection
et de ma vive reconnaissance.

A MA FEMME

qui m'a sans cesse secondé.

A MON FRERE ET A MES SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FEBVRE
Professeur de Pharmacie Galénique
Officier de l'Instruction Publique

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR COULET
Assesseur du Doyen
Professeur de Botanique et de Cryptogamie
Chef de Laboratoire de Biologie des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR TRONCHE
Professeur de Pharmacie Chimique
Chevalier des Palmes Académiques

MONSIEUR LE PROFESSEUR BASTIDE
Professeur de Sciences Naturelles
Pharmacien des Hôpitaux

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOTE PRESENT OF THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

PROFESSEUR DE

CHIMIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR

PROFESSEUR DE

CHIMIE

CHIMIE



MONSIEUR LE PROFESSEUR

PROFESSEUR DE

CHIMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

PROFESSEUR DE

CHIMIE

En attendant de vous recevoir

AVANT-PROPOS

La Société GATTEFOSSE a grandement participé à l'élaboration de cette thèse. En effet, c'est elle qui nous a fourni tous les excipients pour capsules et suppositoires nécessaires à nos expériences. Nous tenons à remercier tout particulièrement Monsieur GUILLOT pour les conseils et les renseignements qu'il nous a si gracieusement fournis.

Nous remercions aussi la Société SCHERER et Monsieur CLEMOV, pour leur aimable collaboration, en particulier pour la fabrication des capsules.

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL

Assesseur : M. COULET

Directeur honoraire : M. MERLE

Professeurs honoraires :

Mme BLANQUET

MM. BUREAU, FOURNIER,
GAUTHIER, LIMOUSIN
et POMME.

I. — Professeurs titulaires :

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGERON	Pathologie médicale
BERNARD-GRIFFITHS	Clinique Médicale A
COULET	Botanique et Microbiologie
CUVELIER	Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DAUPHIN	Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
FEBVRE	Pharmacie Galénique
GRAS	Thérapeutique
JACQUEMET	Technique chirurgicale
LATAIX	Pathologie chirurgicale
MEYNIEL	Biophysique médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-phtisiologique
PETIT	Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	Neurologie et Psychiatrie
POURRAT	Matière Médicale
ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLOT	Physiologie
TRONCHE	Pharmacie Chimique
TURCHINI	Histologie et Embryologie
VAURS	Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	Clinique Médicale Infantile

II. — Professeurs à titre personnel :

MM. THOMAS	Oto-Rhino-Laryngologie
VIALLET	Electro-Radiologie

III. — Professeurs sans chaire :

MM. BASTIDE	Sciences Naturelles
BERGER	Chimie Analytique
DUCHENE-MARULLAZ	Physiologie
GERMAIN	Clinique Chirurgicale B

IV. — Maîtres de Conférences Agrégés :

MM. ALFIERI	Biophysique Médicale
BOSSY	Anatomie
Mlle CHATONIER	Chimie minérale et Minéralogie
MM. CLUZEL	Bactériologie
DELAGE	Anatomie pathologique
M ^{mes} GAILLARD	Physique pharmaceutique
MOINADE	Médecine générale et thérapeutique
MM. PIGNIDE	Médecine générale
VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie pathologique

V. — Agrégés :

MM. CHAMPEIX	Médecine légale et Médecine du Travail
FOURRIER	Orthopédie
HOUDARD	Chirurgie générale
JALLUT	Médecine générale
JANNY	Neuro-Chirurgie
MENUT	Pédiatrie et Puériculture
MERCIER	Chirurgie générale
Mlle RAMPON	Médecine générale
MM. RENARD	Pneumo-phthisiologie
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie

Attaché principal : M. BERTHON.

Bibliothécaire Universitaire : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation (délibération en date du 6 juin 1956).

INTRODUCTION

Les traces d'une thérapie rectale remontent, d'après DIEPGEN, aux IV^e et V^e siècles avant Jésus-Christ. Le suppositoire était alors constitué par un support sans activité proprement dite ; en effet, il était en bois, en corne, ou même taillé dans une racine et enduit du médicament. Ce genre de support fut supprimé ensuite et le suppositoire préparé en façonnant à la main soit du miel cuit, du savon, du suif de mouton ou du beurre de cacao.

Les moules pour la préparation des suppositoires ne sont apparus qu'au XVIII^e siècle. C'est à cette même époque que le beurre de cacao est reconnu comme un excipient approprié pour la fabrication des médicaments à administrer par voie rectale et il est demeuré jusqu'à ces dernières années le principal excipient.

Mais devant l'extension de la thérapeutique par suppositoire qui jouit depuis quelques années, du moins en France, d'une vogue accentuée, de nouveaux produits sont apparus pour remplacer le beurre de cacao. Ce sont en particulier les polyéthylène-glycols et les glycérides semi-synthétiques.

De même une nouvelle conception de l'excipient a pris naissance. On ne demande plus à celui-ci d'être un simple support inerte, mais de participer à l'absorption du médicament, et d'avoir une certaine spécificité.

Aussi il nous a semblé intéressant d'étudier différents produits quant à leur rôle dans l'absorption du glycéryl-gaïacol et son élimination urinaire.

Le plan de notre travail se partage en cinq séries de travaux :

— la première partie où nous étudions la constitution anatomique du rectum et les phénomènes de l'absorption rectale.

— la deuxième partie est consacrée à la classification des différents excipients avec, d'une part les anciens excipients (beurre

de cacao, gélatine-glycérine), et d'autre part les nouveaux excipients (carbowax, glycérides semi-synthétiques).

— dans la troisième partie, nous abordons, avec le conditionnement des médicaments par voie rectale, une toute dernière forme : les capsules rectales en gélatine.

— la quatrième partie traite du glycéryl-gaïacol : ses propriétés, ses dosages et son métabolisme.

— Enfin, avec la cinquième partie, nous étudions l'influence de divers excipients sur l'élimination urinaire et fécale du glycéryl-gaïacol en temps que traceur. De même nous avons cherché à voir si, par diffusion à travers la cellophane, on pouvait obtenir des renseignements superposables à l'action in vivo de l'excipient.

Nous ne saurions terminer cette introduction sans exprimer notre respectueuse gratitude à notre maître, Monsieur le Professeur FEBVRE. Non seulement il a inspiré le sujet de cette thèse, mais il n'a cessé de nous prodiguer ses conseils tout au long de notre travail. Nous ne pourrions oublier ni son enseignement, ni ses encouragements. Qu'il soit assuré de notre fidèle reconnaissance d'avoir bien voulu nous accepter comme assistant à son laboratoire.

Nos remerciements iront aussi à Monsieur le Professeur COULET, à Monsieur le Professeur TRONCHE et à Monsieur le Professeur BASTIDE pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à notre travail, et accepter d'être nos juges.

Nous prions également Monsieur le Professeur POURRAT de croire à notre profonde reconnaissance pour nous avoir fait connaître et aimer le travail de laboratoire.

Que Messieurs RORET et AIACHE, Assistants à la Faculté soient remerciés pour l'aide qu'ils nous ont obligeamment apportée ainsi que tout le personnel du laboratoire de Pharmacie Galénique.

Nous tenons enfin à exprimer notre gratitude à tous nos Professeurs de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué avec tant de dévouement tout au long de nos études.

PREMIERE PARTIE

LE RECTUM et L'ABSORPTION RECTALE

CHAPITRE I. — LE RECTUM

Nous ne saurions envisager l'absorption des médicaments à travers le rectum sans en avoir auparavant quelques connaissances anatomiques.

Aussi, allons-nous étudier sommairement la structure et l'irrigation sanguine et lymphatique du rectum.

LIMITE ET DIMENSION

C'est le segment terminal du tube digestif. Il présente deux courbures : l'une supérieure concave en avant, l'autre inférieure concave en arrière.

On distingue au rectum deux segments :

- l'un supérieur ou pelvien,
- l'autre inférieur, périnéal ou anal.

Le segment pelvien s'élargit pour former l'ampoule rectale susceptible d'acquérir des dimensions considérables par l'accumulation des matières.

La longueur totale du rectum est, chez l'homme adulte, de 12 à 15 centimètres en moyenne, comprenant 10 à 12 centimètres pour le segment pelvien, et 2 à 3 centimètres pour le segment périnéal.

L'anus, partie terminale du rectum, répond aux muscles sphincters interne et externe.

STRUCTURE ANATOMIQUE.

Sa structure est un peu différente de celle du côlon.

On a quatre tuniques superposées qui sont de l'extérieur vers l'intérieur :

- une tunique séreuse péritonéale,
- une tunique musculaire avec une couche superficielle de fibres longitudinales et une couche profonde de fibres circulaires.
- une tunique sous-muqueuse ou celluleuse qui contient le plexus veineux hémorroïdal,
- une tunique muqueuse. Elle présente les caractères généraux de celle du gros intestin mais elle s'en distingue par quelques particularités. Sur la surface interne du rectum vide on a des replis muqueux longitudinaux qui s'effacent lorsque l'organe se distend. Le rectum pelvien a des replis permanents semi lunaires : ce sont les valvules rectales ou valvules de HOUSTON, qui forment des plis transversaux.

Le segment périnéal du rectum a les colonnes et les valvules de MORGAGNI qui forment des saillies longitudinales en nid de pigeon.

ARTERES ET VEINES DU RECTUM.

On a les artères hémorroïdales supérieures, moyennes et inférieures.

Les veines hémorroïdales suivent à peu près le même trajet que les artères.

Les veines hémorroïdales supérieures se jettent dans la veine mésentérique.

Les veines hémorroïdales moyennes et inférieures vont à la veine cave inférieure par les veines iliaques internes.

Toutes ces veines naissent d'un riche plexus sous-muqueux commun : le plexus hémorroïdal qui réalise une importante anastomose porto-cave.

LES LYMPHATIQUES.

Se distinguent aussi en trois groupes :

- inférieurs. Ils naissent vers l'anus et vont vers les ganglions inguinaux superficiels,

- moyens. Ils suivent les vaisseaux hémorroïdaux moyens et se terminent dans un ganglion hypogastrique,
- supérieurs. Ils drainent particulièrement la lymphe de l'ampoule rectale et en totalité celle de la partie supérieure du rectum. Ils vont tous aux ganglions de la chaîne mésentérique inférieure.

NERFS.

Le rectum est innervé :

- par les plexus hémorroïdaux supérieurs,
- par les plexus hémorroïdaux qui émanent des plexus hypogastriques,
- enfin par le nerf hémorroïdal ou anal, branche du plexus sacré.

FONCTIONS.

Le rectum remplit un double rôle mécanique.

Il sert de réservoir aux matières, et à l'expulsion de celles-ci au moment de la défécation.

Sa muqueuse est douée de propriétés d'absorption non négligeables mises à profit dans la thérapeutique par suppositoires et lavements nutritifs.

CHAPITRE II. — L'ABSORPTION RECTALE

Les premiers travaux sur la résorption des principes médicamenteux inclus dans les suppositoires sont dus à RAVAUD (82) en 1936.

Selon cet auteur, le rectum offre trois voies d'absorption.

- la voie veineuse directe,
- la voie lymphatique,
- la voie veineuse indirecte par le foie.

Etant donné que le suppositoire reste dans la région anale, les principes médicamenteux n'empruntent que les deux premières voies. Ils évitent ainsi la barrière hépatique. Seules les veines hémorroïdales inférieures et moyennes entrent en jeu et véhiculent le principe actif par l'intermédiaire de la veine iliaque à la veine cave inférieure.

Ainsi RAVAUD en arrive à la conclusion du plus grand intérêt : les médicaments introduits sous forme de suppositoires arrivent dans la circulation générale comme s'ils avaient été administrés par voie intraveineuse, c'est-à-dire sans avoir à franchir la barrière hépatique.

Cette disposition anatomique explique aussi que certains médicaments qui sont détruits par le foie, soient plus actifs par voie rectale que par voie buccale.

ZUNZ (105) (1930) d'autre part, avait expérimenté sur la grenouille le Sulfate de Strychnine. Ses résultats semblent donner raison aux travaux de RAVAUD, car il avait remarqué que, pour des doses déterminées de Sulfate de Strychnine dans le rectum, les convulsions apparaissent au bout de sept minutes, alors qu'il

faut dix minutes si la Strychnine est mise dans l'intestin grêle, quatorze minutes dans le côlon, et enfin trente neuf minutes après introduction dans l'œsophage.

La supériorité thérapeutique de la voie rectale sur la voie buccale paraissait évidente.

CESTARI (21), le premier conteste quelques années plus tard, 1941, ces données.

En effet, l'élimination de la quinine est bien plus lente lorsqu'on l'administre par suppositoires, que par cachets, et le schéma donné par RAVAUD de la circulation veineuse du rectum ne correspond à aucune figure d'aucun traité d'anatomie.

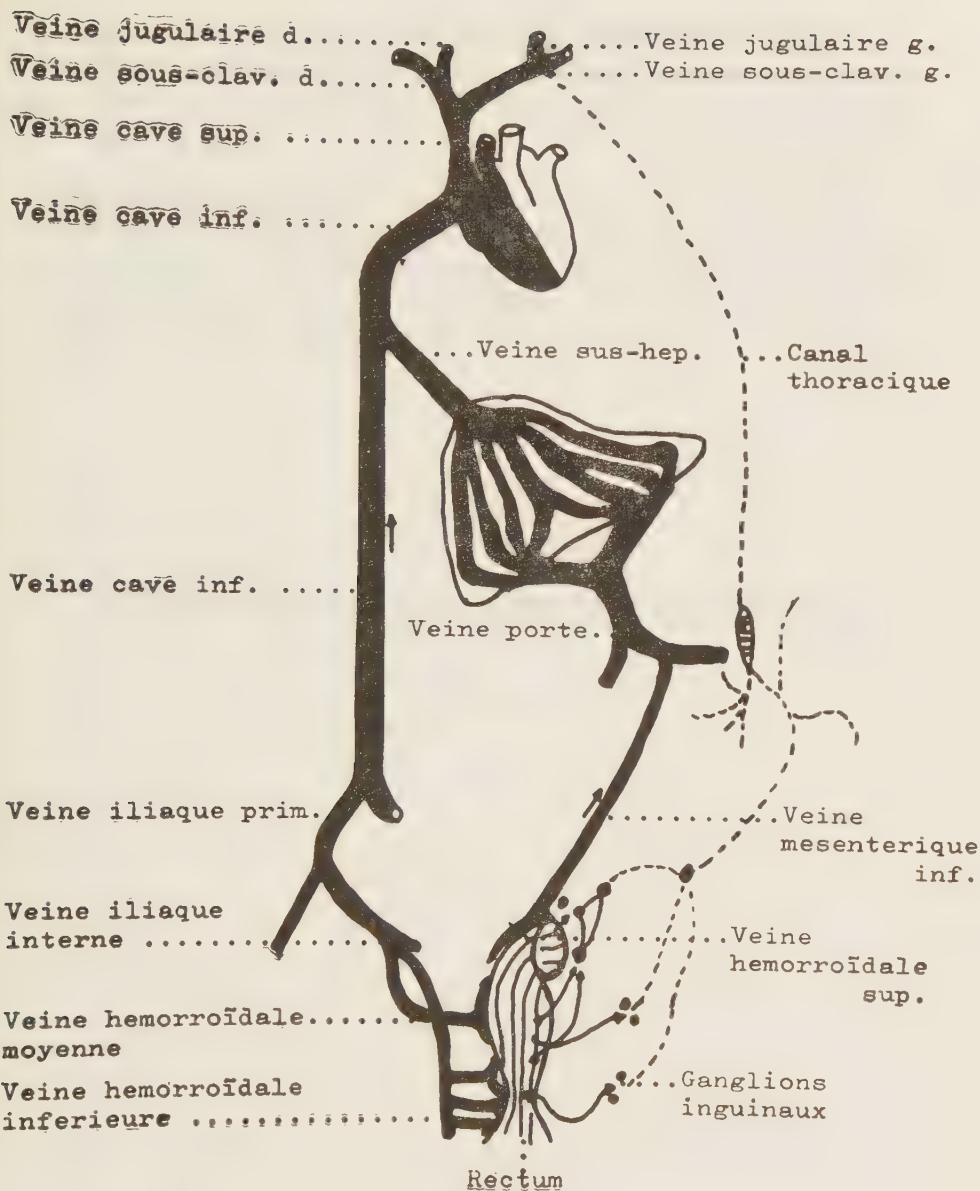
En 1948, BUCHER (13) opérant sur des rats à l'aide de suppositoires de phosphate de Sodium radioactif trouve, selon la hauteur du suppositoire dans le rectum soit 75 % de la radioactivité dans la circulation générale, et 25 % dans la veine porte, soit 50 % dans les deux voies. Ceci prouve donc que la barrière hépatique n'est pas entièrement évitée.

En 1951 CANALS et ses Collaborateurs (16) étudiant l'absorption du Calcium radioactif, peuvent déceler une radioactivité mesurable dans la veine porte, quelques instants après l'introduction d'un suppositoire au Calcium marqué.

C'est à la même époque que QUEVAUVILLER et Mlle JUND (77) publient une étude anatomique détaillée du rectum. Ils expérimentent sur l'homme à l'aide de suppositoires radio-opaques.

En examinant les clichés radiographiques obtenus, ils constatent que le suppositoire remonte toujours de cinq à six centimètres au-dessus de l'anus. Il se trouve ainsi à ce niveau en dehors de la zone drainée par les veines hémorroïdales inférieures qui occupent la région anale.

L'absorption a lieu par les veines hémorroïdales moyennes, qui sont peu développées, et surtout les veines hémorroïdales supérieures qui vont à la veine porte par l'intermédiaire de la veine mésentérique inférieure. Cette description est un peu plus complexe par l'existence d'anastomoses entre les veines hémorroïdales moyennes et supérieures. Ainsi une partie du sang des veines hémorroïdales moyennes passe par la veine porte



SCHEMA DE LA CIRCULATION VEINEUSE ET LYMPHATIQUE
 DU RECTUM SELON RAVAUD
 =====

Les canaux lymphatiques jouent un rôle, et par le canal thoracique, ils aboutissent à la veine sous clavière gauche. Selon FABVRE et REGNIER (44) leur influence n'est valable que pour les médicaments liposolubles.

En conclusion, nous pouvons déduire de toutes ces études que la muqueuse rectale est, dans certaines conditions, parfaitement perméable. Mais l'avantage de la voie rectale sur la voie buccale énoncé par RAVAUD, n'est valable que pour certaines substances, car dans les deux cas, la barrière hépatique joue un rôle important.

DEUXIEME PARTIE

CLASSIFICATION DES EXCIPIENTS POUR SUPPOSITOIRES

De façon quelque peu arbitraire, et en tenant compte des travaux antérieurs : DASTUGUE (1956) (31), Documentation technique U.T.I.P. (1956-1963) (94) et DENOEL (1964) (33) nous pouvons classer les excipients pour suppositoires en deux grands groupes :

CHAPITRE I. - LES ANCIENS EXCIPIENTS POUR SUPPOSITOIRES

Le Codex de 1949 citait cinq sortes de suppositoires :

- au beurre de cacao,
- d'extraits de belladone et de marron d'inde,
- d'extraits de ratanhia,
- à la glycérine,
- au mercure.

Le Codex de 1965 n'en a gardé que deux sortes :

- au beurre de cacao,
- à la glycérine.

LE BEURRE DE CACAO

Il est toujours inscrit à la dernière édition de la Pharmacopée Française (1965) :

butyrum theobrome cacao.

EXTRACTION :

Produit retiré par expression à chaud de la graine de theobroma cacao. L. Sterculiacées préalablement torréfiée pour faciliter la séparation de l'enveloppe tégumentaire.

CARACTERES PHYSICOCHIMIQUES :

Il se présente généralement en pains rectangulaires de consistance dure, à cassure cireuse, légèrement brillant, onctueux au toucher, odeur rappelant celle du chocolat.

Il est soluble dans l'éther éthylique, le chloroforme, le benzène, l'éther de pétrole, le sulfure de carbone.

Le Codex français en donne les caractéristiques suivantes :

- il fond à une température inférieure ou égale à 35° en donnant un liquide limpide.
- indice de saponification = 192 à 200.
- indice d'iode = 33 à 36.
- densité à 20° = 0,946 à 0,972.

La Pharmacopée belge le dit fusible entre 30 et 33°.

COMPOSITION :

Il est constitué de glycérides de l'acide stéarique et de petites quantités de glycérides oléique, laurique et palmitique

Selon DENOEL (33) ces acides sont fixés sous forme :

— d'oleo-palmitostéarine	52 %
— d'oleo-distéarine	19 %
— de stéarodioléine	12 %
— de palmitodioléine	9 %
— d'oléodipalmitine	6 %

AVANTAGES ET INCONVENIENTS

Cet émulsifiant est excellent assez employé. En effet sa zone de ramollissement est courte il a un indice d'acide faible : 2,5 maximum. Sa tolérance est bonne et il n'irrite pas la muqueuse. On peut le stériliser par tyndallisation.

En toute partie il est très hydro-insoluble, il n'absorbe pas d'eau et ne s'émulsionne pas dans le milieu intestinal.

Une température au dessus de 36° lui fait perdre sa forme α qui est la plus stable pour le transformer en forme β instable (P. BOUISSON) (10).

Il est soluble en eaux chaudes et ne supporte pas l'incorporation de substances médicamenteuses déprimant le point de fusion : huiles essentielles par exemple.

REMEDES :

Le Codex indique d'ajouter un peu de cire blanche 3 à 4 % au beurre de cacao ce qui élève le point de fusion.

Il ne faut pas dépasser ce pourcentage car on obtiendrait des masses à point de fusion supérieur à 36°.

La cire a des propriétés émulsives d'où possibilité d'incorporer à la masse de petites quantités d'eau ou de solution aqueuse.

D'après RAVAUD (82) on peut incorporer dans un suppositoire de trois grammes contenant 3 % de cire jusqu'à un gramme de liquide.

On peut aussi ajouter au beurre de cacao de la lanoline anhydre 10 %, la cire de lanette, le blanc de baleine, l'huile d'olive, l'huile d'arachide.

LA MASSE GELATINE — GLYCERINE.

Ces suppositoires sont à la dernière édition de la Pharmacopée Française.

PREPARATION :

Formule :	— glycérine	60 grammes.
	— gélatine	10 —
	— eau	30 —

Il faut laisser la gélatine finement coupée en contact avec l'eau jusqu'à ce que celle-ci soit entièrement absorbée.

D'autre part, on chauffe la glycérine à une température comprise entre 50 et 60°.

On ajoute la gélatine humide, et après dissolution, on passe à travers un linge et lorsque la température sera voisine de 38°, on coule dans des moules appropriés (Codex 1965).

Certains préconisent de dissoudre la gélatine dans l'eau additionnée de glycérine, cette dernière s'opposant à sa dessiccation.

CARACTERES PHYSICOCHEMISTIQUES

Gelée translucide légèrement jaunâtre.

Rapidement soluble dans l'eau à 35°.

Sa densité est plus élevée que celle du beurre de cacao.

$$D = 1,2$$

AVANTAGES

La diffusion du principe actif semble, d'après CHARONNAT, assurée au maximum grâce à sa dissolution rapide dans le liquide intestinal.

INCONVENIENTS

- hygroscopique,
- laxatif à cause de la glycérine et irritant la muqueuse intestinale,
- elle constitue un bon milieu de culture,
- nombreuses incompatibilités avec divers médicaments dues à la gélatine : tanins, sels de métaux lourds. Ou à la glycérine : borax, pénicilline.

On a essayé le remplacer la gélatine par de l'Agar-Agar mais sans avantage réel.

LE COPRAOL

PREPARATION

C'est un produit obtenu en débarrassant l'huile de coco de ses produits les plus fusibles.

CARACTERES

Son aspect extérieur est semblable à celui du beurre de cacao.

Il fond à une température légèrement supérieure.

On peut y incorporer jusqu'à 50 % de liquide.

Il est facile à démouler, car il diminue de volume en refroidissant et il se solidifie très vite.

LE STEARATE SODIQUE

Il est officinal en Grande Bretagne et aux U.S.A.

Additionné à la glycérine 80 à 85 %, on obtient des suppositoires qui remplacent avantageusement les suppositoires de gélatine - glycérine.

Ils sont très hygroscopiques et évidemment très alcalins et incompatibles avec de nombreux médicaments.

CHAPITRE II. — LES NOUVEAUX EXCIPIENTS

Une foule de nouveaux produits est apparue ces dernières années pour remplacer le beurre de cacao, mais bien peu ce sont révélés supérieurs et seuls quelques-uns sont restés et ont fait leur preuve.

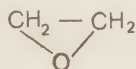
Nous les classerons en deux groupes avec, en plus, les adjuvants qui ont pris une place importante dans les phénomènes de pénétration cutanée ou intestinale.

1. - EXCIPIENTS HYDROSOLUBLES OU SUSCEPTIBLES DE S'EMULSIONNER

Ces corps proviennent pour la plupart de la polymérisation de l'oxyde d'éthylène. Leur poids moléculaire est plus ou moins élevé, avec un point de fusion toujours très supérieur à 40°. Ils libèrent le principe actif après dissolution.

LE POSTONAL OU SCUROL

Il provient de la polymérisation de l'oxyde d'éthylène



CARACTERES PHYSIOCHIMIQUES

Il est soluble dans le chloroforme, l'acétone, l'alcool dilué.

Difficilement soluble dans l'éthylène glycol et la plupart des solvants organiques.

Point de fusion = 50°.

AVANTAGES

Il se dissout rapidement dans le suc intestinal et à une absorption rapide par la muqueuse rectale. On peut l'employer pour les suppositoires destinés aux pays chauds.

INCONVENIENTS

Il se contracte de façon trop intense lors de son refroidissement ce qui donne des creux dans le suppositoire. Il réagit avec de nombreuses substances chimiques : tanin, aspirine, phénobarbital.

Il serait irritant pour la muqueuse rectale, provoquant une sensation de brûlure, d'où parfois élimination réflexe du suppositoire.

LES CARBOWAX (Nycoline, Siviline)

PREPARATION

De formule générale : $\text{CH}_2 \text{ OH} - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_n - \text{CH}_2 \text{ OH}$
ce sont des polyoxyéthylène-glycols (PEG)

n varie avec le degré de polymérisation, de 3 à 225 environ.

On les désigne par un nombre qui traduit approximativement leur poids moléculaire. Ils sont apparus à la Pharmacopée Française de 1965, VIIIème édition, qui cite comme exemples de P.E.G. les plus couramment utilisés : P.E.G. 300, P.E.G. 400, P.E.G. 1540 P.E.G. 4000.

Souvent on a le mélange de divers polymères. Ces polymères sont :

- sirupeux avec une viscosité croissante pour les P.E.G. de 300 à 600.
- gras et onctueux de 1000 à 1540.
- solides, avec un point de fusion très peu différent de la paraffine, pour les carbowax 4000 et 6000.

Le terme de carbowax est réservé uniquement aux polymères solides (1000 à 10000).

CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

Insolubles dans l'éther, solubles dans le chloroforme, l'alcool, le benzène, et très solubles dans l'eau.

Le Codex indique plusieurs essais : solubilité, acidité, teneur en eau, etc...

AVANTAGES ET INCONVENIENTS

Ils seraient les mêmes que pour le POSTONAL.

Différents mélanges en proportions variables de divers carbowax ont été préconisés pour l'administration rectale.

Exemples : a) Carbowax 4000 : 33% - Carbowax 6000 : 47 %
Eau distillée : 20 %.

b) Carbowax 1540 : 33 % - Carbowax 6000 : 47 % - P.E.G. : 20 %.

Il faut signaler que les mélanges de P.E.G. et de sulfamides jaunissent à la longue.

Le Codex Français a inscrit, dans sa dernière édition, le STEARATE de POLYOXYETHYLENE - GLYCOL 300 qui est une masse pâteuse de couleur blanc-jaunâtre : point de fusion = 28 à 32°.

Dispersible immédiatement dans l'eau à 40°, excipient non ionique pour émulsion O/W type crème ou lotion.

SPANS et TWEENS

Ce sont des émulsifs très employés actuellement :

COMPOSITION CHIMIQUE

Ce sont des dérivés du sorbitane ou hexitane qui est un polyol renfermant quatre fonctions OH, ce qui lui confère un caractère hydrophile marqué.

LES SPANS

Sont obtenus par action d'un anhydride sur l'hexitane :

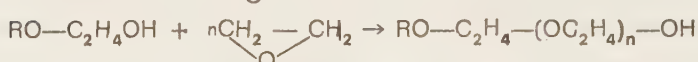
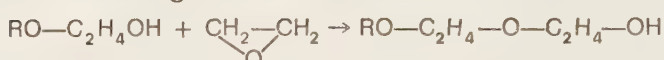
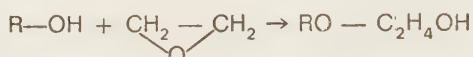


R est un reste de chaîne d'acide gras.

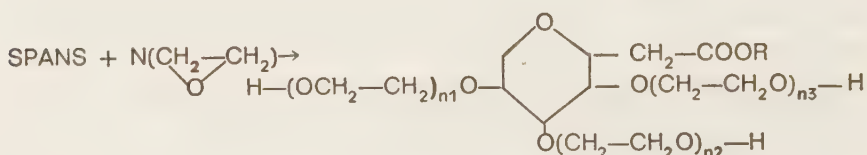
On obtient ainsi des mélanges d'esters hydrophobes en fixant des restes d'acides gras sur l'héxitane.

LES TWEENS :

Si on fixe de l'oxyde d'éthylène en lieu et place des fonctions OH de l'héxitane on obtient les TWEENS :



On transforme ainsi les spans hydrophobes, par augmentation du nombre de molécules d'oxyde d'éthylène en produits hydrophiles qui sont les tweens que l'on utilise seuls ou en association avec les spans.



$$N = n_1 + n_2 + n_3$$

CARACTERES PHYSICOCHIMIQUES

Ce sont tantôt des liquides sirupeux jaune clair à brun foncé, tantôt des masses compactes ou cireuses stables à la chaleur et neutres.

SPANS solubles dans les huiles en général et solvants organiques, dispersibles dans l'eau.

TWEENS solubles dans l'eau, et suivant les cas insolubles dans les solvants organiques.

Spans et Tweens sont aussi commercialisés sous les noms d'ARLACEL ou de CRILL avec différents numéros.

Exemples : Span 20 = monolaurate de sorbitane liquide.

Tween 40 = monopalmitate de polyoxyéthylène sorbitane liquide.

Tween 61 = monostéarate de polyoxyéthylène sorbitane solide.

On peut citer également, dans ce même groupe, le MONOLENE qui est l'ester monostéarique de l' α propylène glycol, et les ESTANES 103-109 ou 211-212. Ces derniers rendus émulsionnants.

L'ESTANE 211 est l'ester stéarique des CARBOWAX 4000 et de l'o. propylène glycol, corps bien toléré comme MONOLENE.

2. - HUILES HYDROGÉNÉES et GLYCERIDES SEMI-SYNTHÉTIQUES

Les glycérides semi-synthétiques ou excipients pour suppositoires on fait leur apparition ces dernières années.

La Pharmacopée Allemande les a inscrit sous le nom d'Adeps solidus Hartfett dans son troisième supplément, sixième édition, en 1959.

Le British Pharmaceutical Codex les a admis avec le beurre de cacao, comme excipient officinal pour suppositoires.

Ils ont pris place dans la Pharmacopée Française, VIIIème édition de 1965 : « ce sont des produits obtenus par traitement d'huiles végétales naturelles. Ils sont constitués en majeure partie par des mélanges de glycérides, d'acides gras saturés (C10 à C18) pouvant contenir des quantités variables de mono-di-glycérides ».

Le Codex en donne d'autre part les caractères suivants :

- masse de consistance dure généralement de couleur blanche, toucher onctueux, odeur de matière grasse.
- entièrement fondue à 37°.
- indice de saponification : 220-250.
- indice d'iode inférieur ou égal à 7.

Nous allons passer en revue quelques-uns de ces excipients en nous attardant plus particulièrement sur ceux qui ont fait l'objet de notre expérimentation.

HUILE D'ARACHIDE HYDROGÉNÉE

Son point de fusion est de 34 à 35° et son point de solidification est de 25°. On lui reproche ainsi une zone de ramollissement trop étendue de l'ordre de 10°.

Produit blanc, inodore, non irritant.

Indice d'iode = 67.

L'hydrogénation peut varier suivant les fabrications, ce qui fait varier le point de fusion jusqu'à 45°, donc inutilisable.

Outre l'huile d'arachide, bien d'autres huiles hydrogénées ont été proposées comme succédanés du beurre de cacao.

SUPANES

Ce sont des triglycérides de synthèse sous trois formes :

- supanes S 36
- supanes S 36 EN
- supanes S 39

bien tolérés par le rectum humain.

LES MASSES IMHAUSEN OU WITEPSOL

CONSTITUTION

Ce sont des huiles hydrogénées et essentiellement une graisse de coco hydrogénée : on a surtout des esters triglycériques de l'acide laurique en mélange avec une petite quantité d'ester monoglycérique d'acide gras qui agit comme émulateur.

CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

Ces produits ont un faible indice d'iode ce qui réduit les possibilités de rancissement, une acidité faible et un indice de saponification élevé.

Il ne faut pas couler ces masses dans des moules trop froids car alors elles sont cassantes et se fendillent.

Point de fusion de 33 à 35°.

Exemple de différents types :

— Witepsol H15 (anciennement excipient H) a une zone de ramollissement très courte, une fois coulé il se solidifie très rapidement. Sert à la fabrication industrielle en grande série.

— Witepsol W 25 (anciennement excipient W) pour l'exécution rapide des suppositoires dans le cadre de l'officine. Consistance plus souple que celle du witepsol H 15. C'est le type idéal pour de petites séries.

— Witepsol E 75 (anciennement excipient E) de type spécial à point de fusion plus élevé que la température du corps humain. Sert pour tous les suppositoires renfermant des médicaments abaissant le point de fusion et pour ceux qui sont destinés aux pays tropicaux.

— Witepsol W 35, W 45, S 55, E 85, etc...

LES SUPPOCIRES

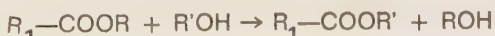
FABRICATION

On prend des huiles de palmiers qui sont raffinées et hydrogénées. Les chaînes grasses triglycéridiques insaturées sont transformées en chaînes saturées. On fait ensuite une glycérolyse contrôlée des triglycérides c'est-à-dire une interestérification, ce qui entraîne la formation de diglycérides et de mono glycérides avec apparition de fonctions hydroxyles libres et de propriétés physiques particulières.

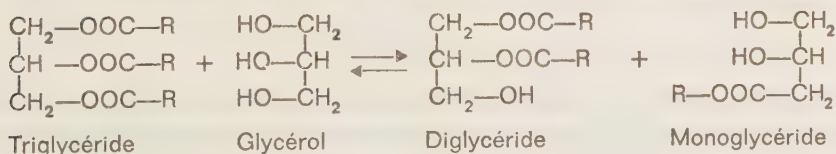
INTERESTERIFICATION

Les liaisons esters qui lient les chaînes des acides gras au reste glycéridique sont assez labiles dans certaines conditions, ce qui confère une mobilité relative aux molécules d'acide gras. Ainsi on peut avoir migration intramoléculaire et intermoléculaire, un radical acylé migrant d'une molécule à une autre, ceci étant favorisé par une élévation de température et certains catalyseurs.

(Exemple : le mythélate de sodium en poudre).



R_1 étant une chaîne aliphatique et R et R' des radicaux alcooliques.



(:D'après Labrafils* (70))

CARACTERES ET DIFFERENTS TYPES

Excipients	(type A point de fusion 35/36°5
standards	(type B point de fusion 36/37°5
	(type C point de fusion 38/40°

On a des excipients pour appareillage industriel particulier qui sont des variétés de chaque type :

ex : AM, AT, BT, etc...

de même des excipients hydrophiles pour diffusion rectale améliorée, ce sont des glycérides semi synthétiques partiellement polyoxyéthylénés :

ex : type H, L.

Les suppositoires sont non toxiques et bien tolérés par la muqueuse rectale.

LES LABRAFILS

Selon divers points de vue, la constitution des labrafils répond à des définitions multiples :

- huiles végétales interestérifiées.
- triglycérides polyoxyéthylènes.
- excipients huileux hydrophiles.
- excipients tensio-actifs physiologiques par excellence.

On leur a donné une nouvelle définition :

Triglycérides interestérifiés hydrophiles obtenus dans des conditions définies de synthèse ; ces préparations sont stables et reproductibles au point que les produits interestérifiés présentent des caractères définis et constants.

CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

Les labrafils sont désignés par un chiffre encadré de deux lettres :

ex. : Labrafils M 2130 C et M 1944 C.

Ce sont soit des liquides huileux fluides (M 1944 C) soit des solides cireux (M 2130 C) en passant par l'état intermédiaire de pâte liquide (M 2125 C).

USAGE

Les labrafils présentent une tolérance parfaite de la muqueuse rectale et une inocuité totale.

Le labrafil M 2273 C est un excipient d'un pouvoir de pénétration rectale remarquable surtout vis-à-vis de certains anti-biotiques : point de fusion 37-38° D 20° = 0,945 — 0,955.

3. — LES ADJUVANTS

Ce sont de substances destinées à faciliter le passage des principes actifs du suppositoire dans le milieu ambiant. Pour que la résorption soit rapide il faut que le médicament soit bien dispersé et de façon régulière.

Lorsque le principe actif est insoluble dans l'excipient (beurre de cacao) on cherche à réaliser une émulsion de type huile dans eau (H/E ou O/W) et, dans un tel système, la couche aqueuse qui a le médicament, entoure la phase huileuse et ainsi on a une absorption plus rapide au contact de la muqueuse rectale.

Parmi ces agents émulsionnants de type huile dans eau, pour les excipients insolubles dans l'eau comme le beurre de cacao, citons :

- la lécithine.
- les savons de triéthanolamine.
- la cire de lanette.
- les tweens et spans.
- les oléates de polyalcools (supéol *).
- le stéarate de sodium.

Dans certains cas si on veut retoucher l'absorption, on réalise une émulsion de type eau dans huile, (E/H ou W/O) avec le cholestérol par exemple. Dans ce cas, le médicament a une action in situ avant d'être entraîné ailleurs.

Le cholestérol retarde donc la résorption, ce qui est intéressant pour des suppositoires à principe actif destiné à agir localement (Hémorroïdes).

S U P P O C I R E

Types de Suppocire	A				B	
Variétés	A AX	AM AMX	AS ₂ AS ₂ X	AT ATX	B BX	BM BMX
Point de fusion (°C)	35-36,5	35-36,5	35-36,5	35-36,5	36-37,5	36-37,5
Indice d'acide	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
Indice saponification Variété X	230-240 215-230	230-240 215-230	230-240 215-230	230-240 215-230	230-240 215-230	230-240 215-230
Indice d'iode	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
Indice d'hydroxyle	20-30	< 6	20-30	25-35	20-30	< 6
Indice de peroxyde (microgramme oxygène actif par gramme)	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Densité à 20°	0,958 ± 0,05					
Insaponifiables	Teneur inférieure à 0,06% après extraction par éther éthylque sur la matière grasse					
Eau	Teneur inférieure à 0,5 % par la méthode de Carl Fischer					

Normes et Constantes - (GATTEFOSSE) (S.F.P.A.)

B		C			D	H	L
BS ₂ BS ₂ X	BT BTX	C CX	CM CMX	CT CTX	D DX		
36-37,5	36-37,5	38-40	38-40	38-40	42-45	35,5-37,5	38-39
< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
230-240 215-230	230-240 215-230	225-235 210-220	225-235 210-220	225-235 210-220	220-240 205-225	200-220	200-220
< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
20-30	25-35	20-30	< 6	25-35	< 10	40-65	40-65
< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
0,958 + 0,05							
Teneur inférieure à 0,06% après extraction par éther éthylique sur la matière grasse							
Teneur inférieure à 0,5 % par la méthode de Carl Fischer.							

W I T E P S O L

Types de Witepsol	H 15	H 12	H 19	W 25	W 35
- Point de fusion (°C) (ascendant)	33,5-35,5	32-33,5	33,5-35,5	33,5-35,5	33,5-35,5
- Point de solidification (°C) (Méthode Shukoff)	32,5-34,5	29-31	31,5-33,5	27-30	27-30
- Densité à 20°	0,950 — 0,980				
- Réfraction nD 40°C	1,4490 — 1,4510				
- Indice de coloration	< 3	< 3	< 3	< 3	< 3
- Indice d'acide	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,3	< 0,3
- Indice de saponification	230-240	240-245	230-240	225-240	225-235
- Indice d'iode (Kaufmann)	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7
- Indice d'hydroxyle	< 15	< 15	25-35	ca. 30	40-50
- Insaponifiable (Méthode de l'éther de pétrole)	< 0,3 %	< 0,3 %	< 0,3 %	< 0,3 %	< 0,3 %

Normes et Constantes - (Chemische Werke Witten) (Witten/Ruhr)

W 45	S 55	S 52	S 58	E 75	E 79	E 85
33,5-35,5	33,5-35,5	32-33,5	32-33,5	37-39	36-38	42-44
29-32	29-32	27-30	27-29	32-34	33-35	36-38
0,950-0,980						
1,4500-1,4520				1,4490-1,4510 (45°)		
< 3	< 3	< 3	< 3	< 3	< 3	< 3
< 0,3	< 1	< 1	< 1	< 1,3	< 1	< 1,3
225-235	220-230	220-230	ca. 220	220-230	220-230	220-230
< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7	< 7
40-50	50-65	50-65	ca. 75	< 15	30-40	< 15
< 0,3 %	< 2 %	< 2 %	< 2 %	< 2 %	< 2 %	< 0,3 %

TROISIEME PARTIE

CONDITIONNEMENT DES MEDICAMENTS PAR VOIE RECTALE

La médication par voie rectale comprend les lavements évacuateurs ou médicamenteux et nutritifs, le goutte à goutte rectal en même temps que les suppositoires.

Dans ce mémoire nous nous intéressons surtout à ces derniers et tout particulièrement à une variété apparue récemment : les capsules rectales. Elles font l'objet, en grande partie de notre étude grâce à l'amabilité de la firme SCHERER* qui a bien voulu mettre à notre disposition des échantillons de ces capsules.

CHAPITRE I. — LES SUPPOSITOIRES

La préparation des suppositoires comporte deux phases distinctes :

a) l'homogénéisation de l'excipient avec le principe actif.

b) la confection des suppositoires proprement dite, par division de cette masse homogène, qui a lieu :

- soit à chaud, par coulée dans des moules de formes variées (conique, cylindrique, torpille).
- soit à froid, par compression.

Les suppositoires ainsi préparés sont conditionnés en vue de la vente, pour assurer leur parfaite conservation et la stabilité en leur forme. Aussi le conditionnement revait-il une importance primordiale. Il doit être adéquat pour chaque usage. Nous allons envisager les différentes possibilités :

- boîtes en carton,
- étuis en matière plastique,

* Scherer S.A. 8, rue Desgenettes PARIS 7ème.

a) servant en même temps de moule de coulage

b) employés qu'à titre de conditionnement.

— suppositoires soudés sous plaquettes (acétate de cellulose) ou bandes en matière plastique (polyéthylène, chlorure de polyvinyle, polystyrène).

— et enfin les capsules rectales en gélatine qui représentent un grand progrès dans la conservation des suppositoires surtout en pays tropicaux.

Aussi, allons-nous y consacrer un chapitre particulier.

CHAPITRE II. — LES CAPSULES RECTALES

Les capsules rectales, sont des capsules en gélatine contenant soit des liquides, soit des poudres mises préalablement sous forme de pâte, la façon de les fabriquer exigeant une forme plus ou moins fluide pour l'injection du mélange.

Pour le remplissage on utilise une solution ou une suspension de la substance active dans une base huile-graisse-cire, avec ou sans produits tensio-actifs. Les produits utilisés pour le remplissage sont, aussi bien que la gélatine de la capsule, physiquement inertes et ils n'irritent pas les muqueuse rectale (S. ERBEVEB) (39).

La firme SCHERER a construit une machine entièrement automatique qui fabrique, remplit et soude jusqu'à 100.000 capsules par heure, avec une précision de dosage de plus ou moins 1% qui est supérieure à celle des prises de comprimés modernes.

Les capsules rectales en gélatine peuvent être contrôlées aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. J. WELLAUER et COLL. (101) ont étudiés leur désagrégation dans l'eau à 37° ainsi que leur comportement dans le rectum.

TEST DE DELITEMENT :

Une capsule est placée dans l'eau à 37°, l'eau légèrement agitée avec une canne de verre à la main.

On note le temps d'apparition de la première goutte d'huile ou du contenu de la capsule. Ce temps doit être inférieur à 15 minutes.

Pour les capsules étudiées, nous avons vérifié qu'elles répondaient à ce test. Les temps de délitement trouvés sont nettement inférieurs à 10 minutes (de l'ordre de cinq minutes).

S. ERBEVEB a trouvé un temps compris entre deux à huit minutes, selon les différentes capsules, pour avoir libération de la masse principale.

A. WIDMANN (102) trouve que les capsules rectales de gélatine répondent aux exigences que demande le « suppositoire idéal » :

- exactitude du dosage des principes actifs,
- stabilité de ces principes actifs,
- le suppositoire ou son excipient ne doit pas irriter,
- libération rapide du principe actif,
- conditionnement aussi simple que possible.

L'avantage principal de ces capsules est la stabilité absolue de cette forme médicamenteuse aux températures tropicales. La seule condition de cette stabilité est une fermeture imperméable à l'humidité, car en raison de l'humidité atmosphérique élevée en pays tropicaux, on pourrait craindre l'hydratation de la gélatine, ce qui diminuerait sa rigidité et favoriserait une contamination bactérienne. Ainsi on a, contrairement aux suppositoires classiques, une durée de conservation indépendante de la température.

Les suppositoires à base de corps gras fondent à 37° ou à une température inférieure et il est difficile de les stocker, ce qui est très gênant en pays chauds. Cette stabilité a été améliorée relativement par un emballage approprié ou bien en dragéifiant les suppositoires. Mais même avec un emballage spécial, il faut refroidir les suppositoires avant l'application. Quant à la dragéification elle a le défaut d'être dure et difficilement soluble à cause de l'enveloppe.

Dans le rectum, l'humidité intestinale ramollit rapidement la capsule. Grâce aux mouvements péristaltiques, le contenu est complètement dispersé et on a ainsi un effet thérapeutique atteint dans un temps très court, et même selon B. HERTWIG (55), plus rapide que pour des suppositoires ordinaires.

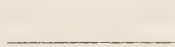
Dans le cas de la voie orale, les capsules semblent jouir d'un préjugé favorable auprès du public. J. WEISKER (100) en 1962, rapporte une étude portant sur 2400 Sujets représentatifs de la population adulte des Etats-Unis qui devaient donner leur préférence entre ces capsules et des comprimés normaux :

- 69 % des sujets préféraient la capsule.
- 28 % préféraient le comprimé.
- 3 % ne faisaient aucune différence.

Une enquête auprès des médecins en 1958 avait donné à peu près les mêmes résultats :

- 63 % étaient pour, et
- 21 % des médecins s'étaient prononcés autant pour les capsules de gélatine, que pour les comprimés.

De nombreuses firmes utilisent actuellement la capsule rectale en particulier en Allemagne et en Suisse et des visas ont déjà été octroyés pour cette forme en France.



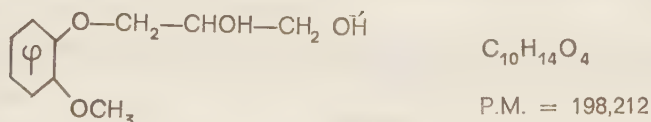
QUATRIEME PARTIE

LE GLYCERYL GAIACOL

CHAPITRE I. — CARACTERES ET PROPRIETES DU GLYCERYL GAIACOL

Le glycéryl gaïacol ou Ether glycérique du Gaïacol (LEBEAU et COURTOIS) (60) est depuis longtemps utilisé en médecine, dans les affections des voies respiratoires, pour ses propriétés calmantes, antiseptiques et expectorantes.

Formule :

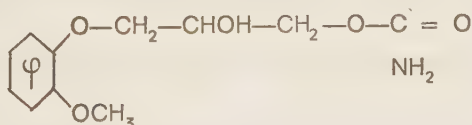


c'est le 3-(o-méthoxyphénoxy) - 1,2 propanediol.

De nombreux synonymes et noms déposés existent :

Gaïmar, Résyl, Oréson, Orésol.

On utilise surtout en thérapeutique le carbamate qui a l'avantage de se dégrader beaucoup moins rapidement dans l'organisme



c'est le Méthocarbamol = 3 - (o-méthoxy-phénoxy) - 2 hydroxy-propyl carbamate.

Il est à remarquer que le glycéryl gaïacol peut entrer dans la famille des alcools tranquillisants. En effet, il ne diffère de la méphénésine (Crésoxydiol, Décontractyl*) que par la présence d'un méthoxy. La méphénésine ayant un méthyl à la place. Aussi ces deux produits ont-ils des propriétés identiques, qui seront envisagées plus loin.

PREPARATION

Il peut être obtenu en condensant à chaud la glycérine avec le gaïacol.

J. SPACIL et Coll. (87) de même que PAVLOVSKA E. (78) l'obtiennent par action du gaïacolate de sodium sur la monochlorhydrine du glycérol vers 100° ($\text{Cl-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$).

Le gaïacol, la monochlorhydrine et la soude sont chauffés ensemble plusieurs heures. Puis, après filtration, le filtrat est évaporé.

CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

On obtient une poudre cristalline blanche, inodore, saveur aromatique et légèrement amère.

Très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acétone, l'alcool méthylique, le chloroforme, la glycérine, le chlorure de méthyle, l'alcool isobutylique, l'alcool isopropylique et dans l'acétate d'éthyle.

Peu soluble dans l'éther, le benzène, le toluène, l'éther isopropylique et le sulfure de carbone.

Insoluble dans l'éther de pétrole.

Son point de fusion varie de 75 à 82° suivant les auteurs.

75° pour LEBEAU (60)

78 à 82° pour SPACIL (87)

77 à 80° pour PAVLOSKA (78)

75 à 79° pour WULLEN (103)

Le produit sur lequel nous avons expérimenté, présente un point de fusion de 77 à 79°.

Quant au méthocarbamol son point de fusion est de 92-94° et P.M. = 241,24.

Le spectre en U.V. du glycéryl gaïacol en solution aqueuse (1%) présente un minimum d'absorption à 246 $\text{m}\mu$ et un maximum à 272 $\text{m}\mu$ pour une densité optique de 1,170. Ces résultats concordent avec ceux donnés par WULLEN (103).

ACTIVITE THERAPEUTIQUE

Ce dérivé serait bien toléré par l'organisme et paraît doué d'une action antiseptique et cicatrisante sur les lésions pulmonaires nettement supérieure à celle des produits similaires. De nombreux sirops antitussifs l'emploient.

D'autre part, tout comme la méphénésine, à laquelle il est chimiquement apparenté, il diminue le tonus musculaire et s'utilise pour obtenir un relâchement musculaire.

C'est surtout le carbamate qui est employé en thérapeutique. La possibilité d'une action ataraxique tranquillisante du méthocarbamol entrevue par TRUITT (92) a été confirmée par TIMAR et WINTER (90). Ils ont vu que son action ataraxique, démontrée par les actions sédatives, anticonvulsives, hypothermisantes, analgésiques et potentialisatrices de la Narcose, se manifeste pour des doses inférieures à celles qui entraînent une relaxation.

DUHAMEL (37) récemment a préconisé l'emploi de monocarbate de l'éther glycérique du gaïacol (Lumirelax*) dans les fissures anales : sur 37 cas de fissures traitées il a eu dans plus des trois quarts des cas un soulagement du syndrome douloureux et un effet sédatif psychologique très appréciable, avec 40 % de fissures rapidement cicatrisées.

GAUTIER (50) vient d'étudier l'action du méthocarbamol en rhumatologie.

CHAPITRE II. --- METABOLISME DU GLYCERYL-GAIACOL

Il a été étudié par CAMPBELL et Coll. (15) en 1960 qui ont fait leurs expériences sur des chiens avec le carbamate du glycéryl gaïacol = Méthocarbamol marqué au ^{14}C sur le radical carbonique. Selon ces auteurs il est rapidement absorbé par l'intestin et largement distribué dans les tissus. Au mieux 84 % du ^{14}C marqué du méthocarbamol peut être trouvé dans l'urine, la bile, le sang et la plupart des tissus. Par auto-radiographie de papiers à chromatographie exposés 3 à 4 semaines, ils ont trouvé six fractions dans l'urine de chien dont l'une d'elle est inchangée et deux sont des métabolites sous forme de glucuronides. Certains de ces métabolites du méthocarbamol ne sont pas extractibles de l'urine alcalinisée, par le chloroforme.

Lors de nos expériences avec le glycéryl gaïacol nous avons pu vérifier certains de ces faits.

Le glycéryl gaïacol pur en solution aqueuse, ajouté à de l'urine de lapin, peut être extrait par le chloroforme quel que soit le PH du milieu.

Au contraire après absorption rectale et élimination urinaire, si on fait une extraction par le chloroforme en milieu alcalin (l'urine de lapin est normalement alcaline PH voisin de 9), on obtient des résultats inférieurs de 5 à 15 fois à ceux obtenus par une extraction en milieu acide. Il apparaît ainsi qu'en milieu alcalin, seule la phase non métabolisée est extraite et qu'en milieu acide, il y a, en plus, les métabolites. CAMPBELL (15) semble avoir confirmé ces résultats en calculant le Rf de chaque fraction révélée par chromatographie : le Rf d'une solution aqueuse ou urinaire de méthocarbamol marqué au ^{14}C est aux environs de 70-78 et chez le chien traité au méthocarbamol, l'extractat chloroformique de l'urine alcalinisée présente une fraction unique (au lieu de six) avec un Rf 77-78.

CHAPITRE III. — DOSAGES DU GLYCERYL-GAIACOL

Il existe a priori plusieurs méthodes afin de doser le glycéryl gaïacol. WULLEN (103) cite quatre procédés de dosage différents :

- Dosage bromométrique,
- Dosage du groupement méthoxyle,
- Dosage par acétylation.
- Dosage colorimétrique.

Tous ces dosages s'effectuent relativement bien quand le produit à doser est en solution pure ou même dans des médicaments

Mais lorsque l'on essaye d'appliquer ces méthodes à des dosages dans les liquides biologiques, telle l'urine par exemple, on se heurte à de très grosses difficultés. En effet, par extraction chloroformique de l'éther glycérogaïacologique dans l'urine l'éther est bien extrait, mais aussi d'autres produits susceptibles de fausser les résultats. D'autre part l'obtention de témoins toujours identiques s'avère très délicate à obtenir.

Aussi faut-il distinguer deux sortes de dosage :

— l'un applicable à l'éther du glycéryl gaïacol en solution aqueuse pure ou renfermant des substances qui ne gênent pas la réaction. Il s'agit de la méthode de Malaprade que nous avons adaptée à ce dosage.

— l'autre permet de doser aussi bien le glycéryl-gaïacol dans l'urine après administration rectale, qu'en solution aqueuse pure. Cette technique s'inspire de la méthode colorimétrique de WULLEN (103) utilisée pour les dosages de glycéryl-gaïacol dans les préparations pharmaceutiques. Elle a été modifiée afin d'obtenir des résultats quantitatifs quelle que soit l'urine utilisée.

I. — DOSAGE DU GLYCERYL GAIACOL PAR LA METHODE DE MALAPRADE

Le glycéryl gaïacol présente dans sa formule deux fonctions alcooliques contigües. Ainsi le dosage selon Malaprade du glycérol semble devoir s'appliquer à cette molécule.

PRINCIPE

La prise d'essai d'éther glycéro-gaïacolique est traitée par un excès connu de IO_4H .

Passer alors en milieu bicarbonaté et ajouter un excès connu de As_2O_3 , titré en présence de IK .

Doser le surplus de As_2O_3 par de l'iode titrée.

TECHNIQUE

1) Etablissement d'une gamme étalon

Il faut opérer avec une solution aqueuse étalon d'éther glycéro-gaïacolique à 1 %.

Prélever une prise d'essai déterminée dans un erlen-Meyer avec 2 ml d' IO_4H N/10 — Laisser en contact 15 minutes.

Ensuite verser 10 ml d'eau distillée avec peu à peu du CO_3HNa jusqu'à cessation d'effervescence et enfin un excès de 1 gramme environ de CO_3HNa .

Ajouter 4 ml d' As_2O_3 N/10 avec 1 ml d' IK 10 %. Laisser en contact à nouveau 15 minutes.

Finalement titrer par retour avec de l'iode N-50 fraîchement préparée.

Il est nécessaire de faire un témoin dans les mêmes conditions mais sans éther glycérogaïacolique et dans ce cas, il est inutile d'attendre 15 minutes après avoir ajouté IO_4H N/10.

2) Résultats

Mg d'éther	1 ^{er} essai	2 ^e essai	Moyenne
	Nombre de ml d'iode N/50 versés		
0 mg	10	10	10
1 mg	10,6	10,6	10,6
2 mg	11	11,2	11,1
3 mg	11,6	11,55	11,6
4 mg	12,2	12,2	12,2
5 mg	12,65	12,65	12,65
6 mg	13,1	13,1	13,1
7 mg	13,6	13,5	13,55
8 mg	14,2	14,1	14,15
9 mg	14,6	14,5	14,55
10 mg	15,2	15,2	15,20

Tracer la courbe. On obtient une droite.

3) Dosage d'une solution aqueuse inconnue

On opère de la même manière sur une prise d'essai connue. Si la solution est trop concentrée il est nécessaire de diluer pour retomber sur la courbe. En reportant les résultats trouvés sur la courbe étalon, les quantités d'éther contenues dans la solution inconnue sont lues directement.

4) Application du dosage dans l'urine

Il ne nous a pas été possible de doser, par cette méthode, l'éther glycérogaïacologique dans l'urine de lapins, ayant reçu une capsule rectale. En effet les résultats obtenus étaient toujours très proches de ceux de l'urine témoin sans éther, ceci est dû au fait que l'éther du glycéryl gaïacol administré par voie rectale à des lapins, et dosé dans leur urine, a perdu en grande partie ses deux fonctions alcooliques libres, ce que nous avons vérifié par la suite.

II. — DOSAGE COLORIMÉTRIQUE

H. WULLEN (103) a trouvé que l'éther glycérogaïacologique donne une coloration rouge-violet lorsqu'on le traite par de l'acide sulfu-

rique formolé. Il est nécessaire de chauffer à une température donnée et pendant un temps déterminé. La coloration varie aussi suivant les concentrations en acide sulfurique et en formol. L'acide sulfurique pur employé seul, dans les mêmes conditions ne donne aucune coloration.

D'après WULLEN (103) cette coloration ne passe dans aucun des solvants suivants : éther éthylique, isopropylique, éther de pétrole, chlorure de méthylène et trichloropropane.

REACTIF ET APPAREILS UTILISÉS

— Solution aqueuse d'éther glycérogaïacolique à 0,1 ‰
1 ml = 100 gammas et à 1 % 1 ml = 1 mg

— Réactif de coloration

Aldéhyde formique solution à 30 % en poids 0,03 ml

Acide sulfurique R.P. q.s.p. 100 ml

— Spectrophotomètre « Unicam S.P. 500 »

Lampe au tungstène, cellule photoélectrique bleue

longueur d'onde 5.400 angströms

DOSAGE D'UNE SOLUTION AQUEUSE :

— **Etablissement d'une gamme étalon**

Dans un ballon jaugé de 25 ml, mettre une quantité connue de solution étalon 50-100-200-300-400-500-600... 1000 gammas.

Ajouter ensuite, en refroidissant dans un courant d'eau froide, 15 ml de réactif sulfurique formolé, et compléter à 25 ml avec de l'eau distillée. Agiter en refroidissant.

Mettre au bain marie à 60° pendant 1/2 heure.

Quand la solution est froide, il faut passer au spectrophotomètre à 5400 angströms dans des cuves de 10 mm d'épaisseur et lire la densité optique par rapport à un témoin fait dans les mêmes conditions avec de l'eau distillée. La courbe est tracée en portant en ordonnée la densité optique et en abscisse les quantités d'éther exprimées en gammas.

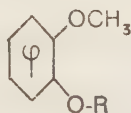
— Dosage d'une solution inconnue

Opérer dans les mêmes conditions et comparer la densité optique lue, à la courbe étalon, d'où l'on calcule la concentration cherchée. Si la densité optique est trop forte et sort de la courbe, il est possible de diluer par le mélange :

Acide sulfurique formolé	3 parties
eau	2 parties

— Spécificité de la réaction

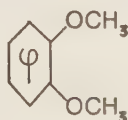
Cette réaction semble spécifique des produits possédant la structure suivante :



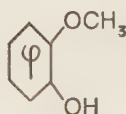
Des essais ont été effectués sur diverses substances :

a) Substances donnant la même réaction colorée que le glycéryl gaïacol :

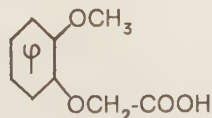
— Veratrol



— Gaïacol

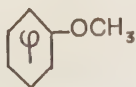


— Acide o- Méthoxyphénoxyacétique



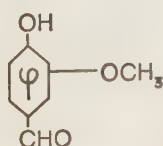
b) Substances donnant une réaction colorée différente :

— Anisole



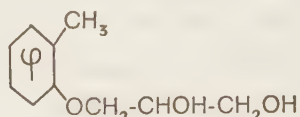
coloration rose pâle

— Vanilline



coloration jaune vert

- | | |
|---|-------------------|
| — Glycérine | coloration jaune |
| $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ | |
| — Méphénésine (Décontractyl) | coloration orange |



Ainsi cette technique de coloration permet de doser le glycéryl gaïacol et ses métabolites possédant la liaison éther, celle-ci étant difficilement rompue.

Application au dosage des capsules rectales en gélatine

La firme SCHERER a mis à notre disposition des capsules rectales en gélatine contenant sept excipients différents.

Nous avons voulu vérifier leur teneur respective en éther glycérogaïacologique :

Placer une capsule dans un ballon jaugé de 250 ml. Ajouter 100 ml d'eau distillée, et porter 15 minutes au bain marie à 37° ; la capsule en gélatine s'ouvre rapidement et son contenu s'émulsionne dans l'eau. Compléter avec de l'eau distillée à 250 ml et agiter vigoureusement.

Prélever 1 ml et transvaser dans un ballon jaugé de 25 ml pour faire la réaction colorée à l'acide sulfurique formolé, puis doser au spectrophotomètre.

La densité optique est égale à 0,65 (par rapport à un témoin SO_4H_2 formolé + H_2O D. opt. = 0) ce qui correspond, en se reportant à la gamme étalon, à 0,6 mg/ml soit : 150 mg par capsule.

La même valeur a été trouvée pour toutes les capsules, ce qui correspond exactement à la quantité annoncée par la firme SCHERER.

DOSAGE DU GLYCERYL GAIACOL DANS L'URINE

Ce dosage est le plus important car il nous a permis d'étudier l'élimination urinaire du glycéryl gaïacol administré en capsules rectales.

Il se compose de deux parties essentielles :

- l'établissement d'une gamme étalon
- le dosage proprement dit.

A. — Principe

D'une solution aqueuse, saturée d'un sel neutre, le glycéryl gaïacol peut être extrait par le chloroforme.

Une fois le solvant évaporé, par addition d'acide sulfurique formolé au résidu on obtient une coloration stable plusieurs heures et même plusieurs jours, dosable au spectrophotomètre.

B. — Réactifs et appareils utilisés

En plus de ceux déjà cités, nous avons utilisé :

- Réactif déféquant de CARREZ :
 - Solution A d'acétate de zinc à 30 %
 - Solution B de ferrocyanure de potassium à 15 %
- Chloroforme R.P.
- Chlorure de sodium pur cristallisé (Prolabo)
- Sulfate de soude pur sec (Prolabo)

C. — Etablissement de la gamme étalon

- 1) Prendre de l'urine de lapin à jeun depuis trois jours.

Dans 10 ml de cette urine ajouter la quantité d'éther gaïacolique voulue à l'aide d'une des solutions étalons :
200-400-600-800-1000 gammas - Agiter.

- 2) Déféquation par le réactif de Carrez

Mettre 3 ml de solution A (Acétate de zinc) plus 3 ml de solution B (Ferrocyanure de potassium) Agiter quelques instants.

- 3) Centrifugation

Centrifuger une première fois et transvaser le liquide surnageant dans une ampoule à décanter.

Reprendre le culot de centrifugation une deuxième fois par de l'eau distillée et agiter.

Centrifuger à nouveau et joindre le liquide surnageant au précédent, dans l'ampoule.

4) Extraction

Saturer la solution par 5 g de chlorure de sodium.

Extraire avec 20 ml de chloroforme par agitation.

Laisser bien décanter et récupérer la couche inférieure dans un erlen contenant 3 g de sulfate de soude pur sec, qui va absorber l'eau pouvant être entraînée.

Recommencer deux fois la même opération en joignant chaque couche chloroformique dans l'erlen.

5) Evaporation

Filtrer les liqueurs chloroformiques, sur filtre imbibé de chloroforme, dans un ballon, et rincer deux fois l'erlen par 5 ml de chloroforme. Evaporer sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif au bain marie 50°.

6) Coloration

Reprendre par 5 ml d'eau distillée. Ajouter 15 ml d'acide sulfurique en refroidissant sous un courant d'eau.

Transvaser dans un ballon jaugé de 25 ml bouchant émeri.

Rincer le ballon une dernière fois et compléter avec cette eau de rinçage à 25 ml. Agiter en refroidissant sous un courant d'eau.

Mettre au bain marie une demie heure à 60°. Refroidir et rajuster à 25 ml si nécessaire.

7) Dosage

Passer au spectrophotomètre dans des cuves en verre de 1 cm de largeur. Lire la densité optique par rapport à un témoin fait dans les mêmes conditions, mais sans éther.

Tracer la courbe en portant en ordonnée la densité optique et en abscisse les quantités d'éther exprimées en gammas.

D. — Dosage du glycéryl-gaïacol dans l'urine de lapins ayant reçu chacun une capsule rectale

Opérer sur 3 ou 5 lapins à jeun depuis 3 jours. Mettre à chacun une capsule rectale en gélatine.

Donner toujours la même nourriture en cours d'expérience.

Prélever toutes les trois heures l'urine recueillie dans un erlen placé sous les cages à contention.

Doser l'éther ayant pu passer dans 10 ml d'urine par la méthode précédente. Mais avant, acidifier l'urine par 2 ml d'HCl concentré. En se reportant à la courbe, on a directement la quantité d'éther contenue dans 10 ml, et par simple règle de trois, la quantité totale présente dans toute l'urine.

Reporter ces lectures sur la courbe étalon précédente.

E. — Remarques

Il est nécessaire, lorsque l'on veut diluer la coloration obtenue pour en faire la lecture au spectrophotomètre, d'employer exactement le mélange de trois parties d'acide sulfurique formolé 0,03 % pour deux parties d'eau distillée.

C'est seulement dans ces conditions de dilution que les résultats sont proportionnels.

Si la solution est diluée avec l'acide sulfurique formolé seul, la densité optique lue est trop forte. Au contraire, avec de l'eau seule, cette dernière se trouve alors trop faible.

L'addition de chlorure de sodium lors de l'extraction par le chloroforme a pour but de saturer la solution aqueuse d'un sel neutre et de faciliter ainsi une plus complète extraction du glycéryl gaïacol. Mais la saturation ne doit pas être totale, car alors la décantation se fait très mal, et le dosage devient pratiquement impossible ou tout au moins extrêmement long.

DOSAGE DANS LE SANG

Le sang est prélevé dans la veine marginale de l'oreille du lapin avec une seringue héparinée.

Pour le dosage prendre 2 ml de sang.

Déféquer par 2 ml d'acide trichloroacétique à 20 %

Compléter à 5 ml avec de l'eau distillée

Centrifuger puis prélever 2 ml et ajouter 3 ml d'acide sulfurique formolé.

On obtient la coloration violette, si on a présence de glycéryl-gaïacol.

DOSAGE DANS LES FÈCÈS

Les fèces sont broyées au mortier en présence d'eau distillée :

Laisser en contact une heure environ en agitant de temps en temps.

Ensuite, sur une partie centrifugée ou filtrée, opérer comme pour le dosage dans l'urine.

Nous allons envisager maintenant dans la dernière partie, l'élimination du glycéryl-gaïacol proprement dite, en employant les techniques qui viennent d'être décrites précédemment.

CINQUIEME PARTIE

COMPARAISON DE DIFFERENTS EXCIPIENTS

CHAPITRE I

NATURE ET CARACTERISTIQUES DES EXCIPIENTS ETUDIES

Les excipients étudiés ont été choisis d'une part en raison de leur état pâteux à la température ordinaire, état recherché pour la mise en suspension homogène des médicaments dans les conditions de fabrication des capsules molles de gélatine, d'autre part en raison de la diversité de leur comportement en présence d'eau.

Dans les tableaux ci-dessous sont résumés leurs principaux caractères.

I. — COMPOSITION :

Excipient V 2667 Mélange d'huile végétale + Monostéarate P.E.G. 400
GATTEFOSSE

Excipient V 2668 Mélange Labrafil M. 2130 BS + Labrafil M. 1969 CS
GATTEFOSSE

Excipient V 2669 Mélange huile végétale + Labrafil M. 2130 CS
GATTEFOSSE

Excipient V 2670 Mélange huile de paraffine + Paraffine

Excipient V 2671 Excipient type Scherer (cire + huile + Lécithine)

Excipient V 2672 Mélange huile végétale + Labrafil M. 2130 BS
GATTEFOSSE

Excipient V 2673 Mélange excipient gras pour suppositoires + Huile
végétale.

Dans chaque excipient a été incorporé l'Ether glycérimé du Gaïacol à la dose de 150 mg pour 390 mg d'excipient ; au total chaque capsule molle renferme 540 mg de préparation. La fabrication de ces capsules a été réalisée par Scherer que nous remercions.

Nous avons vérifié que chaque capsule subissait in vitro à la température de 37° un délitement normal.

II. — CARACTERES			Hydrophilie	Comportement
	PH	Consistance à 20°	comparée	dans l'eau
Excipient V 2667	6,1	mou	++	Emulsion assez stable
Excipient V 2668	7,6	mou	++	Gel solide stable
Excipient V 2669	6,5	mou	+	Emulsion fluide instable
Excipient V 2670	6	mou	0	Non miscibilité
Excipient V 2671	7,3	très mou(exsude)	+++	Emulsion assez stable
Excipient V 2672	6,1	mou	++	Gel solide stable
Excipient V 2673	6,2	dur	+	Emulsion très instable

Les PH ont été déterminés par voie potentiométrique sur une dispersion à 10 % de chaque préparation dans l'eau purifiée.

Un contrôle complémentaire signale que les PH des excipients V 2669, 2670, 2672 et 2673 n'ont pas de signification ; en conséquence on peut admettre une bonne pureté ionique.

Les consistances ont été examinées à + 20° par pénétrométrie à cônes (méthode E. MAHLER).

Les excipients considérés à l'exception des excipients V 2670 et V 2673 présentent sensiblement la même hydrophilie conférée par des chaînes polyoxyéthylénées (esters de polyoxyéthyléneglycol ou glycérides polyoxyéthylénés).

Cependant leur comportement dans l'eau est assez différent.

Il convient en effet de souligner la capacité des excipients V 2668 et V 2672 de former des gels, c'est-à-dire des liquides de rigidité non nulle, mous mais ne coulant que difficilement.

Ces excipients ont la propriété de gonfler en présence d'eau tandis que, à l'opposé, les autres excipients forment des émulsions certes visqueuses mais de rigidité nulle ; ces observations ont été faites dans des conditions de l'expérience.

On est en droit de supposer que in vivo à la surface d'une muqueuse humide, chaque excipient se comportera différemment et cèdera plus ou moins vite le traceur étudié.

Il faut ajouter que les labrafils étudiés paraissent intéressants puisqu'ils sont miscibles aux huiles végétales et aux huiles minérales ; les excipients obtenus semblent préférables aux excipients constitués par la dispersion d'un excipient solide ou pâteux dans un excipient fluide.

Pour l'obtention des suppositoires au beurre de cacao ou à la glycérine, les méthodes données par le Codex ont été utilisées et une quantité déterminée de glyceryl-gaïacol a été incorporée à la masse afin d'obtenir des suppositoires de un gramme, dosés chacun à 150 mg de glyceryl-gaïacol.

CHAPITRE II

ELIMINATION DU GLYCERYL-GAIACOL NON METABOLISÉ

1) EXTRACTION DE L'URINE EN MILIEU ALCALIN

On opère sur des lapins ayant reçu chacun une capsule rectale en gélatine, la technique de ce dosage étant celle déjà indiquée.

Ces dosages sont intéressants car ils permettent de voir qu'une grande quantité de l'éther glycéro-gaïacolique n'est pas dosée dans ces conditions.

En effet, en milieu alcalin, seulement 5 à 6 % de la dose de glycéryl-gaïacol administrée, sont retrouvés dans l'urine à l'état libre, ceci étant un maximum. Dans certains cas, le pourcentage n'atteint même pas 0,3 %.

D'autre part, des essais ont été effectués pour libérer le glycéryl-gaïacol non métabolisé, mais complexé sous forme de glycuronide, par chauffage en milieu chlorhydrique puis neutralisation par le Carbonate de Sodium ou la Soude. Les résultats trouvés sont très peu différents de ceux obtenus par extraction directement en milieu alcalin.

Si l'hydrolyse de la molécule est trop poussée par un chauffage prolongé en présence d'acide perchlorique, l'extractat chloroformique ne donne plus de coloration avec le réactif à l'acide sulfurique formolé. La molécule a donc été détruite.

Il est à noter que le gaïacol n'a jamais pu être décelé dans l'urine. La transformation du glycéryl-gaïacol en gaïacol ne s'obtient que par oxydation permanganique ou chromique in vitro.

2) RESULTATS

Les dosages effectués sur l'urine prélevée toutes les trois heures pendant vingt-quatre heures, donnent les résultats groupés dans les tableaux ci-après :

Heures	Excipients	ml d'urine	mg d'éther total (5 lapins)	mg d'éther par lapin	Rendement
3	V 2667	65	7	1,4	4,6 %
6		110	2,9	0,58	
9		240	10,8	2,16	
12		360	13,8	2,76	
15		400	0	0	
24		380	0	0	
3	V 2668	80	1,5	0,3	0,3 %
6		230	0,4	0,12	
9		80	0	0	
12		80	0	0	
15		250	0	0	
24		200	0	0	
3	V 2669	250	1	0,2	1,6 %
6		160	3	0,6	
9		50	1,5	0,3	
12		400	2,7	0,54	
15		140	1	0,2	
24		430	3,2	0,64	
3	V 2670	0	0	0	0,3 %
6		280	1	0,2	
9		300	1,5	0,3	
12		120	0	0	
15		200	0	0	
24		100	0	0	

Heures	Excipients	ml d'urine	mg d'éther total (5 lapins)	mg d'éther par lapin	Rendement
3	V 2671	125	14,5	2,9	5,7 %
6		0	0	0	
9		70	3	0,6	
12		180	5	1	
15		0	0	0	
24		470	20,5	4,1	
3	V 2672	290	0	0	0,26 %
6		300	1,8	0,36	
9		70	0	0	
12		0	0	0	
15		0	0	0	
24		0	0	0	
3	V 2673	160	18,5	3,7	3,3 %
6		370	4,6	1	
9		300	1,5	0,3	
12		100	0	0	
15		360	0	0	
24		410	0	0	

CHAPITRE III

ELIMINATION TOTALE DU GLYCERYL-GAIACOL

1) EXTRACTION DE L'URINE EN MILIEU ACIDE

Le produit non métabolisé et ses métabolites sont ainsi dosés tous ensemble.

Les résultats trouvés sont nettement supérieurs à ceux obtenus par l'extraction en milieu alcalin. De 0,3 à 5,4 % d'éliminés par extraction en milieu alcalin, on passe de 20 à 38,4 % par extraction en milieu acide, soit des quantités 5 à 10 fois supérieures.

De plus des essais ont été faits avec les excipients classiques :

Beurre de Cacao, Glycérine-Gélatine,

afin de pouvoir comparer ces différents résultats.

Des dosages effectués au bout de 20 à 30 minutes sur de l'urine émise par les lapins ayant reçu une capsule rectale en gélatine chacun, ont révélé la présence notable de glycéryl-gaïacol. Ce composé semble donc diffusé assez rapidement dans l'organisme.

Les essais effectués en milieu acide et à chaud ont donné des résultats semblables à ceux faits directement en milieu acide.

2) RESULTATS

Ils sont donnés par les tableaux suivants et les courbes de vitesse d'élimination du glycéryl-gaïacol administré en capsule rectale.

Un graphique montre l'élimination urinaire du traceur, comparativement à tous les excipients expérimentés.

CAPSULE RECTALE N° 2667. — Elimination du GLYCERYL-GAIACOL

Expériences sur 3 lapins

HEURES	1er ESSAI		2ème ESSAI		3ème ESSAI		MOYENNES	
	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	mg d'éther total	mg d'éther par lapin
3	20	20	80	0,4	150	8	9,5	3,2
6	250	75	250	30,5	200	72	59,1	19,7
9	30	1,3	160	24,3	100	5	10,2	3,4
12	120	3,6	220	20,2	90	2,7	8,8	2,9
15	50	traces	0	0	0	0	0	0
24	140	traces	230	9,2	180	traces	3,1	1
TOTAL	560	99,9	940	84,8	720	87,7	90,7	30,2
Rendement		22,2 %		18,6 %		20 %	20 %	20 %

CAPSULE RECTALE N° 2668. — Elimination du GLYCERYL-GALACOL
Expériences sur 3 lapins

	1 ^{er} ESSAI		2 ^{ème} ESSAI		3 ^{ème} ESSAI		MOYENNES	
	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	mg d'éther total	mg d'éther par lapin
HEURES								
3	270	108	30	30	50	3,7	47,2	15,7
6	40	3	130	81,9	100	86	56,9	19
9	70	16,5	230	43	180	54	37,8	12,6
12	210	35,7	140	1,9	100	3,5	13,7	4,6
15	0	0	190	4	0	0	1,4	0,4
24	150	traces	200	3,6	130	3,9	2,5	0,8
TOTAL	740	163,2	920	164,4	560	151,1	159,5	53,2
Rendement		36,2 %		36,5 %		33,6 %	35,4 %	35,4 %

CAPSULE RECTALE N° 2669. — Elimination du GLYCERYL-GAIACOL

Expériences sur 3 lapins

HEURES	1er ESSAI		2ème ESSAI		3ème ESSAI		MOYENNES	
	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	mg d'éther total	mg d'éther par lapin
3	170	54	320	42,2	70	80,5	58,9	19,6
6	60	22,2	130	21	60	14,4	19,2	6,4
9	0	0	140	40,6	240	12,5	17,7	5,9
12	250	45	50	1,1	30	traces	15,4	5,1
15	0	0	20	traces	0	0	0	0
24	80	4,4	140	6,2	180	4	4,8	1,6
TOTAL	560	125,6	800	112,5	580	111,4	116	38,6
Rendement		27,6 %		25 %		25 %	25,7 %	25,7 %

CAPSULE RECTALE N° 2670. — Elimination du GLYCERYL-GAIIACOL
Expériences sur 3 lapins

HEURES	1 ^{er} ESSAI		2 ^{ème} ESSAI		3 ^{ème} ESSAI		MOYENNES	
	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	mg d'éther total	mg d'éther par lapin
3	500	50	80	44	110	34,6	42,8	14,3
6	180	93,6	200	3	100	65	53,9	17,9
9	70	2,1	130	35	100	2,9	13,1	4,4
12	0	0	330	72	200	62	44,7	14,9
15	0	0	60	traces	0	0	0	0
24	220	16,3	100	7	150	traces	7,8	2,6
TOTAL	970	162	960	161,6	660	164,5	162,3	54,1
Rendement		36 %		36 %		36,6 %	36 %	36 %

CAPSULE RECTALE N° 2671. — Elimination du GLYCERYL-GAIIACOL

Expériences sur 3 lapins

HEURES	1er ESSAI		2ème ESSAI		3ème ESSAI		MOYENNES	
	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	mg d'éther total	mg d'éther par lapin
3	80	29,6	50	37,7	170	34	33,7	11,2
6	60	27	130	27,9	120	85,8	46,9	15,6
9	60	2,7	150	9,0	50	5	5,6	1,9
12	180	55,8	170	59,5	140	1	38,7	12,9
15	0	0	90	1,8	0	0	0,6	0,2
24	200	2,2	230	1,6	250	traces	1,3	0,4
TOTAL	580	117,3	820	137,5	730	125,8	126,8	42,2
Rendement		26 %		30,5 %		28 %	28,1 %	28,1 %

CAPSULE RECTALE N° 2672. — Elimination du GLYCERYL-GAIACOL
Expériences sur 3 lapins

	1 ^{er} ESSAI		2 ^{ème} ESSAI		3 ^{ème} ESSAI		MOYENNES	
	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	mg d'éther total	mg d'éther par lapin
HEURES								
3	140	35	60	24	100	71	43,3	14,4
6	150	64,5	130	65,5	160	96	75,3	25,1
9	100	50	150	69	130	13	44	14,7
12	0	0	180	4,7	250	7,5	4,1	1,3
15	0	0	0	0	100	traces	0	0
24	140	10,5	500	9,5	280	traces	6,6	2,2
TOTAL	530	160	1020	172,7	1020	187,5	173,3	57,7
Rendement		35 %		38,4 %		41,6 %	38,4 %	38,4 %

CAPSULE RECTALE N° 2673. — Elimination du GLYCERYL-GAIACOL

Expériences sur 3 lapins

HEURES	1er ESSAI		2ème ESSAI		3ème ESSAI		MOYENNES	
	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	mg d'éther total	mg d'éther par lapin
3	0	0	260	78	50	20	32,7	10,9
6	100	33	60	12	100	83	42,6	14,2
9	160	40	130	5,5	80	4,4	16,6	5,5
12	160	6,4	60	3,2	80	6	5,2	1,8
15	210	24	50	3,4	0	0	11,1	3,7
24	250	12,5	90	4,5	300	12,6	9,9	3,3
TOTAL	880	115,9	650	112,6	610	126	118,1	39,4
Rendement		26 %		24,6 %		28 %	26,2 %	26,2 %

SUPPOSITOIRE au BEURRE de CACAO — Elimination du GLYCERYL-GAIIACOL
Expériences sur 3 lapins

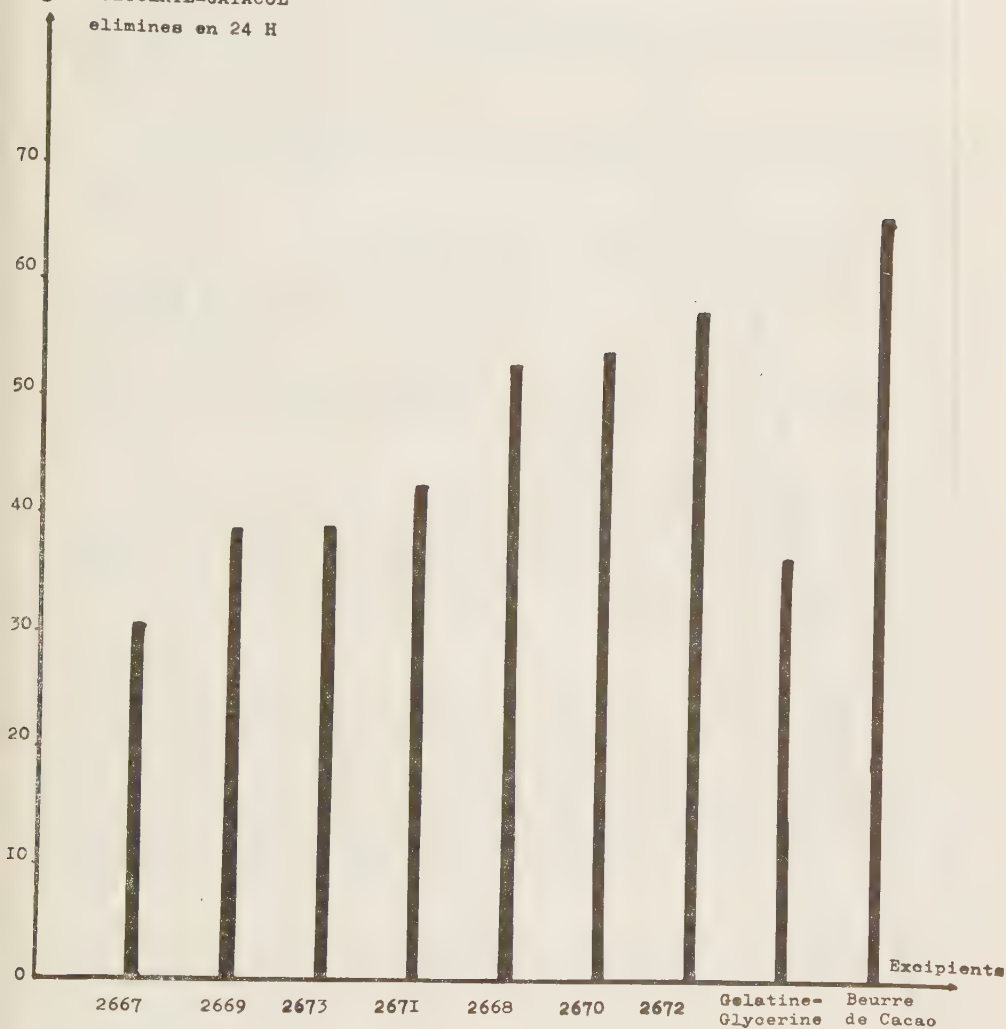
HEURES	1 ^{er} ESSAI		2 ^{ème} ESSAI		MOYENNES	
	ml d'urine	mg d'éther	ml d'urine	mg d'éther	mg d'éther total	mg d'éther par lapin
3	200	60	110	121	90,5	30,1
6	100	36	340	54,4	45,2	15,1
9	60	33	80	4	18,5	6,2
12	120	33,6	0	0	16,8	5,6
15	0	0	0	0	0	0
24	170	42,5	330	13,2	27,8	9,8
TOTAL	650	205	860	192,6	199	66,3
Rendement		45,5 %		43 %	44,2 %	

SUPPOSITOIRE à la GLYCERINE — Elimination du GLYCERYL-GAIIACOL

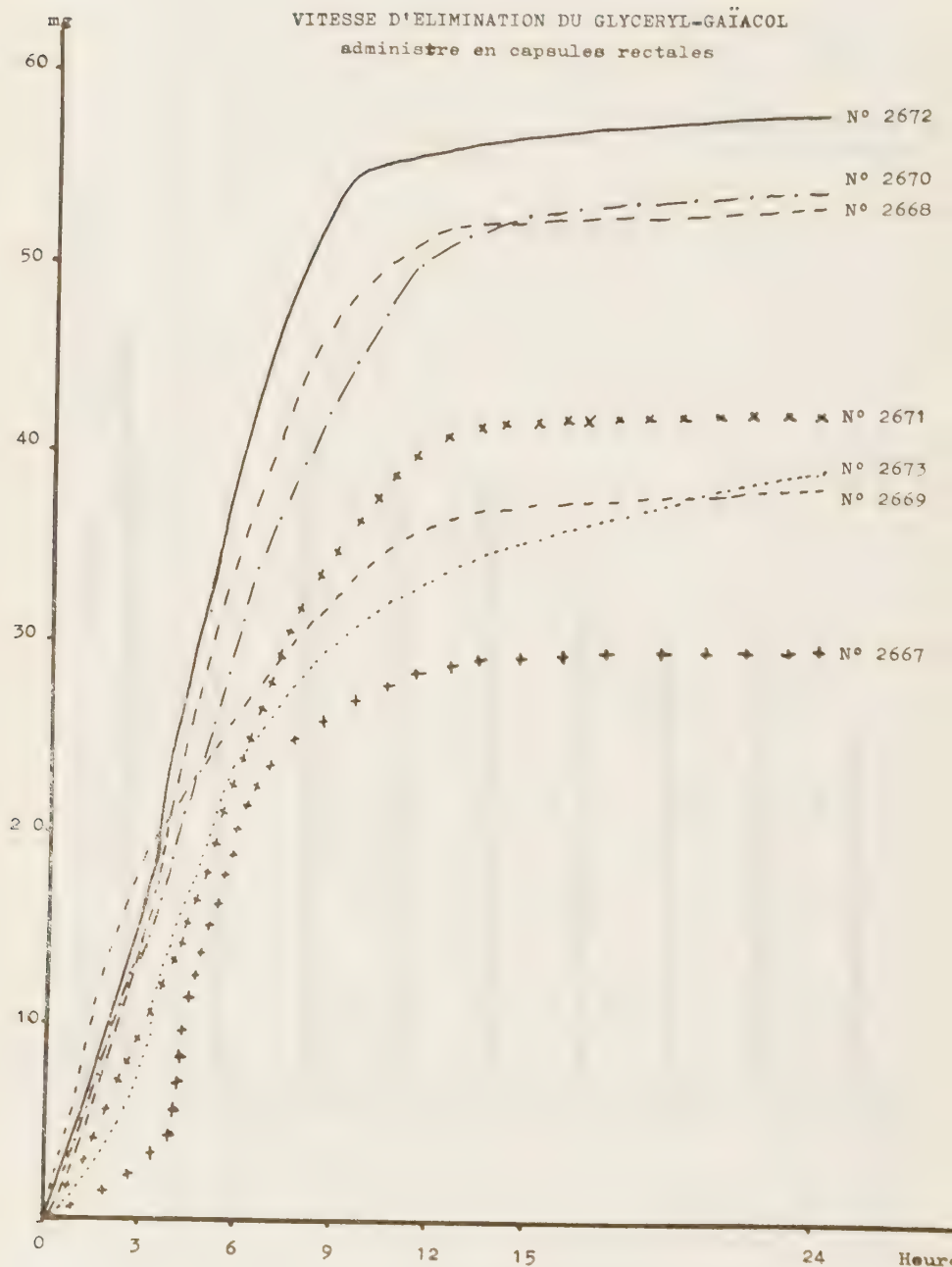
Expériences sur 3 lapins

HEURES	1er ESSAI		2ème ESSAI		MOYENNES	
	ml d'urine	mg d'ether	ml d'urine	mg d'ether	mg d'ether total	mg d'ether par lapin
3	320	51,2	100	74	62,6	20,9
6	60	40,2	160	16	28,1	9,3
9	80	8,6	60	9	8,8	2,9
12	50	8	200	4,2	6,1	2
15	0	0	0	0	0	0
24	120	1,8	210	8,4	5,1	1,7
TOTAL	630	109,8	730	111,6	110,7	36,8
Rendement		24,4 %		24,6 %		24,5 %

mg de GLYCERYL-GAIACOL
elimines en 24 H



VITESSE D'ELIMINATION DU GLYCERYL-GAÏACOL
administère en capsules rectales



3) CONCLUSIONS

De l'examen du graphique obtenu, il apparaît que les excipients pouvant former des gels dans l'eau (2668,2672) cèdent le plus vite leur principe actif, qui est ici le glycéryl-gaïacol.

Les excipients formant des émulsions plus ou moins stables (2667-2669-2671-2673), en revanche cèdent beaucoup moins bien leur principe actif.

L'excipient V 2670 qui n'est pas miscible à l'eau, donne des résultats satisfaisants bien qu'il ne forme ni gel solide stable, ni émulsion.

Les tableaux des essais effectués avec le beurre de cacao et la masse glycéline-gélatine permettent de tirer des conclusions fort intéressantes.

Il faut constater, tout d'abord, que le beurre de cacao reste un excellent excipient quant à l'absorption rectale du glycéryl-gaïacol.

En place les suppositoires à la glycéline sont inférieurs. Ceci est dû certainement, comme l'a fait remarquer BIBARD (5), au fait que les excipients solubles ne sont pas entièrement dissous par le mucus de l'ampoule rectale, « de telle sorte que ceux-ci sont presque toujours mal tolérés et voués à l'expulsion prématurée. »

D'autre part, la capsule rectale en gélatine, dans les conditions particulières de notre expérience, semble retenir une partie du principe actif. En effet, l'élimination du glycéryl-gaïacol atteint 44 % de la dose administrée avec les suppositoires au beurre de cacao, contre 38 % avec la capsule rectale contenant l'excipient V 2672 qui est le meilleur.

Différents essais avec des excipients suppocires * (A-AM et B) employés sous forme de suppositoires classiques, ont tous donné des résultats supérieurs à 40 %.

De plus, lors des essais avec les suppositoires au beurre de cacao, l'élimination du glycéryl-gaïacol qui est normalement de 44 %, n'est plus que de 38 % si l'on entoure ces mêmes suppositoires d'une enveloppe de gélatine. Il y a donc dans ce cas une

différence d'élimination de l'ordre de 13 à 14 % qui semble due ainsi à l'enveloppe de gélatine.

4) DOSAGES DANS LE SANG ET LES FECES

On opère suivant les techniques déjà décrites.

En ce qui concerne les fécès, la teneur en glycéryl-gaïacol éliminé varie de 6 à 12 % pour tous les excipients expérimentés.

Les dosages dans le sang se sont révélés très difficiles. Seules de très faibles quantités ont pu être mises en évidence. Le composé semble être, dans sa presque totalité, complexé et ne donne plus la réaction colorée à l'acide sulfurique formolé.

Ainsi, en tenant compte de tous ces différents dosages, on arrive à une élimination de glycéryl-gaïacol, pour le meilleur des excipients utilisés (2672), qui peut se décomposer comme suit :

Elimination urinaire	38 %
Elimination fécale	6 à 12 %
Rétention due à la gélatine	10 à 15 %
Soit au total	54 à 65 %

Par cette technique de dosage, on peut admettre qu'environ 50 à 55 % du principe actif a pénétré dans l'organisme.

CAMPBELL (15) a trouvé au mieux 84 %, en employant le Méthocarbamol marqué avec 14 C sur le carbamate, et en faisant le total du 14 C trouvé dans l'urine, le sang, la bile et tous les tissus.

CHAPITRE IV. — DIFFUSION EN BOYAU DE CELLOPHANE

En plus des essais in vivo, sur le lapin, qui viennent d'être décrits dans les deux chapitres précédents, nous avons effectué des essais in vitro. Pour cela la membrane de cellophane, sous forme de boyau, nous a paru être un excellent matériel de travail car elle peut à première vue, rappeler la forme du rectum ou de l'intestin.

MODE OPERATOIRE

Dans un boyau en cellophane fermé à une extrémité, placer une capsule rectale à étudier, ou un suppositoire.

Ajouter 4 ml de sérum physiologique, porter au bain-marie à 37°, le boyau de cellophane plongeant lui-même dans du sérum physiologique à 9 ‰. Une agitation continue et régulière de l'eau est maintenue constamment.

Toutes les demie-heures, pendant trois heures, prélever une quantité adéquate de sérum physiologique (de 1 à 10ml) qui est remplacée par du sérum neuf.

Faire la réaction colorée à l'acide sulfurique formolé (15 ml) dans un ballon jaugé de 25 ml bouchant émeri. Compléter avec de l'eau distillée si nécessaire.

Lire la densité optique au spectrophotomètre et comparer à la courbe étalon.

RESULTATS

Ils sont différents de ceux obtenus in vivo sur le lapin et même inversés.

Ceci n'a rien d'étonnant, car la membrane de cellophane est inerte. Seule la diffusion et l'osmose entrent en jeu.

Dans l'absorption rectale l'influence de la muqueuse intervient et elle ne peut pas être observée en dehors de l'organisme. En effet même dans les essais sur des muqueuses vivantes isolées, l'intervention peut déranger la régulation nerveuse de la peau (Witepsol *) (72).

L'excipient V 2670 qui est non miscible à l'eau, ne donne aucune diffusion au travers de la membrane de cellophane.

Pour les excipients V 2667-2668-2671 et 2672, qui forment avec l'eau une émulsion ou un gel stable, la diffusion est assez importante (environ 20 à 60 % de la dose), mais inférieure à celle obtenue avec les excipients V 2669 et 2673 qui ont des émulsions instables dans l'eau (80 % de la dose).

En ce qui concerne les suppositoires au beurre de cacao, et ceux de la glycérine, les résultats obtenus sont à peu près les mêmes que pour les excipients V 2669 et 2673. La masse gélatine-glycérine se dissout entièrement dans l'eau et présente ainsi le maximum de diffusion du principe actif (le glycéryl-gaïacol) au travers de la membrane semi-perméable (90 % de la dose).

Le tableau ci-dessous montre les résultats expérimentaux obtenus :

Heures	EXCIPIENTS EXPERIMENTES									
	V 2667	V 2668	V 2669	V 2670	V 2671	V 2672	V 2673	Beurre de cacao	Glycérine Gélatine	
1/2 H.	0	0	2,5	0	0	0	0	31	24	
1 H.	14,5	3,5	24	0	2	14	12,5	80	63	
1 H. 1/2	42,5	11	53	0	2,5	45	60	92	103	
2 H.	74	22	92	0	7,5	62	84	107	125	
2 H. 1/2	95	45	115	0	11	95	116	113	130	
3 H.	95	55	125	0	20	100	125	125	140	

Elimination, en mg, du glycéryl-gaïacol (capsules et suppositoires dosés à 150 mg) au travers d'une membrane de cellophane.

L'ensemble des résultats trouvés lors des diverses expériences in vitro et in vivo est condensé dans le tableau suivant :

EXCIPIENTS	Diffusion à travers cellophane dans du sérum physiologique à + 37°	Glycéryl-gaïacol total éliminé dans l'urine	Glycéryl-Gaïacol libre éliminé dans l'urine	Hydrophilie de l'excipient
Capsule V 2667	64 %	20 %	4,6 %	++
Capsule V 2668	36,5 %	35,4 %	0,3 %	++
Capsule V 2669	84 %	25,7 %	1,6 %	+
Capsule V 2670	0	36 %	0,3 %	o
Capsule V 2671	14 %	28,1 %	5,4 %	+++
Capsule V 2672	66,6 %	38,4 %	0,26 %	++
Capsule V 2673	83 %	26,2 %	3,3 %	+
Suppositoires au beurre de cacao	83 %	44,2 %	1,1 %	+
Suppositoire de glycérine-gélatine	93 %	24,5 %	1,5 %	++++

RESUME et CONCLUSIONS GENERALES

L'administration par voie rectale, peu utilisée durant de nombreuses années, a pris une importance grandissante avec l'apparition de nouveaux excipients plus faciles à manier.

C'est ce que nous avons condensé dans la première partie de notre travail en résumant les connaissances actuelles sur l'absorption rectale, depuis la thèse de RAVAUD (72) jusqu'aux travaux plus récents de QUEAUVILLER (81) et FABRE (44).

L'éther glycérique du gaïacol, ensuite, a fait l'objet de notre étude. Ce corps, doué de nombreuses propriétés thérapeutiques (antitussif, calmant, etc...), se révèle être un excellent traceur incorporé à une masse pour administration rectale.

Il est, en effet, très stable et la liaison éther incluse dans cette molécule, n'est que très difficilement détruite dans l'organisme, ce qui permet un dosage quantitatif identique et des métabolites et du produit pur.

La partie expérimentale proprement dite, compare différents excipients modernes à l'état plus ou moins pâteux contenus dans une capsule en gélatine (capsule rectale), avec des suppositoires classiques.

L'intérêt de ces capsules en gélatine réside dans leur :

- facilité de conservation par rapport à des suppositoires ordinaires.
- facilité de transport, d'emballage.

Il a été trouvé, dans le cas particulier de notre expérience, une rétention due à l'enveloppe en gélatine, d'une quantité non négligeable de principe actif (ici le glycéryl-gaïacol) qui peut être

évaluée à 13-14 % grâce aux essais effectués avec le beurre de cacao employé seul ou entouré d'une enveloppe de gélatine.

Cependant cet inconvénient semble mineur à côté des avantages indiscutables de la capsule en gélatine sur le suppositoire normal. Son emploi, en pays chauds, a résolu un problème de stockage difficile autrefois, avec des masses fondant à une température inférieure à 37°.

En conclusion de l'étude des différents excipients utilisés, avec comme traceur le glycéryl-gaïacol, il apparaît que ceux qui donnent des gels solides stables, gonflant en présence d'eau, sont les meilleurs (V 2672-2668).

Ceux qui forment des émulsions plus ou moins visqueuses, mais sans rigidité (V 2667-2673) cèdent moins bien le principe médicamenteux.

Quant au beurre de cacao, si ce n'est son inconvénient de conservation et de manipulation, il reste un excipient pour suppositoire tout à fait valable.

La masse gélatine-glycérine est beaucoup moins intéressante.

Il ressort de ces expériences qu'un bon excipient pour suppositoire ne doit pas être trop hydrophile et ne pas donner dans l'eau des émulsions, ou se dissoudre comme la masse gélatine-glycérine.

Il ne faut pas oublier que, dans le phénomène de l'absorption par une muqueuse, le coefficient de solubilité du traceur est un facteur important de sa diffusion.

Les résultats obtenus avec le glycéryl-gaïacol correspondent au cas d'un traceur à la fois hydrosoluble et liposoluble.

Enfin nous avons vu qu'il n'est pas possible d'étudier la valeur d'un excipient pour suppositoire in vitro. Seule l'expérimentation sur l'animal vivant est valable ; la muqueuse rectale jouant un rôle actif très important

Vu,

Le 28 Octobre 1965

Le Président du Jury,

7.10.65

L. FERRAND

Vu :

Le 29 Octobre 1965

Le Doyen de la Faculté Mixte de
Médecine et de Pharmacie,

g. meyer
G. MEYER



Vu et Fourni d'Imprimer n° 48165

Clermont-Ferrand, le 2.11.1965

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,

E. Lapalus



E. LAPALUS

BIBLIOGRAPHIE

1. ANTON A.H., J. Pharm. exp. Thérap., 1960, 129, 282.
2. ARDRY R., COURTIN A., Thérapie, 1961, 16, 819.
3. BAILLARGEAT A., Thèse Doct. méd., Paris, 1937.
4. BERTRAND P., Thèse Doct. méd., Toulouse, 1958.
5. BIBARD J., Ann. pharm. franç., 1955, 7-8, 502.
6. BISSOTI P. L., Méd. sper., 1946, 17, 157.
7. BLANCHARD J., Thèse Doct. méd., Lyon, 1948.
8. BLANPIN O., Thérapie, 1960, 15, 61.
9. BOST J., RUCKEBUSCH Y., Bull. Tech. Gattefossé SFGA, 1960-61, 58, 49.
10. BOUISSON P., Journées pharm. franç., Sedes Ed., 1952, 139.
11. BRATTON A. C., MARSHALL E. K., J. biol. Chem., 1939, 128, 537.
12. BRODWALL E. K., Acta med. scand., 1953, 2, 123.
13. BUCGER K., Helv. physiol. Pharmacol. Acta, 1948, 6, 821.
14. CACCHILO A. F., HASSLER W. H., J. amer. pharm. Ass., sci. Ed., 1954, 43, 683.
15. CAMPBELL A. D., COLFS F. K., EUBANK L. L., HUF E. G., J. Pharm. exp. Thérap., 1961, 131, 18.
16. CANALS E., MARIGNAN R., CORDIER S., Ann. pharm. franç., 1951, 9, 318.
17. CANALS E., MARIGNAN R., CORDIER S., Bull. Soc. Pharm. Marseille, 1952, 3.
18. CARPI U., POZZI G., IL Policlinico, 1948, 55, 1405.
19. CARTIER P., C.R. Soc. Biol., 1948, 142, 1420.
20. CASSANO A., MIANO G., GIORDANO G., La Riforma medica, 1954, 68, 536.
21. CESTARI A., Atto Ist. Veneto Sci. Let. Arti., 1941, 101, 721.
22. CHEYMOL J., BUFFET J., LECHAT P., Ann. pharm. franç., 1947, 1, 59.
23. COTTE J., Bull. Soc. Dermo Pharm., 1963, 18.
24. COTTE J., Labo. pharma., 1954, 13.
25. COTTE J., Labo. pharma., 1963, 111, 27.
26. COTTE J., Sutip, 1959, 22, 1277.
27. CZETSCH-LINDENWALD H., FAHRIG W., Capsules médicamenteuses, Cantor Ed., Allemagne.
28. CZETSCH-LINDENWALD H., Pharm. Industrie, 1958, 20, 544.
29. CZETSCH-LINDENWALD H., Pharm. Industrie, 1962, 24, 110.
30. DABROWSKA D., P. Pol., 1959, 42, 379.
31. DASTUGUE G., Prod. pharm., 1956, 7, 471.
32. DASTUGUE G., BASTIDE P., DECROS M., Ann. pharm. franç., 1959, 17, 359.
33. DENOEL A., Cours de Pharmacie Galénique, Pr. Univ. Liège Ed., 1964, 3, 429.
34. DENJEAN C., Thèse Doct. pharm., Clermont-Ferrand, 1961.
35. DEBARGE A., Thèse Doct. pharm., Paris, 1948.
36. DUBOIS R., J. Prat., 1947, 21, 384.
37. DUHAMEL J., Sem., Hop., 1965, 31, 1893.
38. DUHAMEL J., Sem. Ther., 1965, 6-7, 355.
39. ERBEVEB S., Arch. Pharm., 1962, 85-88, 295.

40. FABRE R., REGNIER M. T., GRASSET E., Ann. pharm. franç., 1947, 5, 585.
41. FABRE R., REGNIER M. T., GRASSET E., Ann. pharm. franç., 1947, 7, 26.
42. FABRE R., REGNIER M. T., GRASSET E., Ann. pharm. franç., 1949, 7, 413.
43. FABRE R., REGNIER M. T., GRASSET E., Ann. pharm. franç., 1950, 8, 93.
44. FABRE R., REGNIER M. T., Journées pharm. franç., Sedes Ed., 1952, 17.
45. FAHRIG W., Farmacie practica, 1954, 13, 263.
46. FEBVRE P., Thèse Doct. méd., Clermont-Ferrand, 1935.
47. FEBVRE P., ROBLET M. A., Ann. pharm. franç., 1963, 21, 759.
48. GATTEFOSSE SFPA, Bull. tech., 1959-60, 57, 51.
49. GATTEFOSSE SFPA, Bull. tech., 1961-62, 59, 25.
50. GAUTHIER P., Rhumatologie, Lyon, 1965, 17, 43.
51. GORDOWSKY A. S., Thèse Doct. méd., Paris, 1938.
52. GORIS AL., LIOT A., JANOT M. M., GORIS AN., Pharmacie Galénique, Masson Ed., 1949, 2, 2165.
53. GORIS A., LIOT A., Pharmacie Galénique, Masson Ed., 1939, 2, 1562.
54. HERTWIG B., Landarzt, 1962, 38, 961.
55. HOBEL M., TALEBIAN M., Arzneimittel-Forsch., 1960, 10, 8.
56. HOMBERGER K., LEHMAN H., MUENZEL K., Schweiz. Apoth.-Ztg, 1952, 90, 78.
57. KIESWETTER R., KIRCHENER E., GROSALSKI A., GEBHARD J., Intern. Z. Vitaminforsch., 1962, 32, 20.
58. LAPLANE R., SAVEL J. et Coll., Pressé méd., 1955, 63, 723.
59. LAUNY M. F., COTTE J., PADIS L., Bull. Soc. Pharm. Lyon, 1964, 8, 154.
60. LEBEAU P., COURTOIS G., Traité de Pharmacie Chimique, Masson Ed., 1946, 2, 1461.
61. LECHAT P., BOISSIER J. R., Ann. pharm. franç., 1955, 11, 683.
62. LEDERER E., Chromatographie, Masson Ed., 1959, 1, 476.
63. LOMBARD A., Bull. Tech. Gattefossé SFPA, 1959-60, 57, 48.
64. LOMBARD A., Bull. tech. Gattefossé SFPA, 1960-61, 58, 45.
65. LOMBARD A., Bull. tech. Gattefossé SFPA, 1963, 60, 65.
66. MAHLER E., Labopharma, 1958, 54, 17.
67. MEUNIER M. T., Thèse Doct. Pharm., Clermont-Ferrand, 1961.
68. MILLER M., GROEDEL F. M., Amer. J. Digest. Dis., 1950, 17, 157.
69. MOREL A., Rev. mens. Cooper, 1954, 453, 2.
70. a. N. in Labrafils*, Gattefossé SFPA Ed. Lyon.
71. b. N. in Suppocire*, Gattefossé SFPA Ed. Lyon.
72. c. N in Witepsol*, Chemische Werke Witten Ed. Ruhr.
73. NAU A., Thèse Doct. Pharm., Montpellier, 1949.
74. NAUDET M., Bull. tech. Gattefossé SFPA, 1957-58, 55, 31.
75. NICHOLS R. L., JONES W. F., FINLAND M. T., Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 1956, 92, 637.
76. NORDMANN R. et Coll., Bull. Soc. Chim. Biol., 1954, 36, 1461.
77. OESCH, Über die Herstellung und Prüfung von Suppositorien, Zurich, 1944.
78. PAVLOVSKA E., BROVICKA M., P. Czech., 1964, 109, 881.
79. PENNATI L., STEIGER K., TRIPPI., Subsidia Pharm., Galenische Präparate, 4.58.
80. POZO A. DEL, CEMELI J., Galenica Acta (Madr.), 1954, 1-2, 137.
81. QUEVAUVILLER A., JUND Y., Ann. pharm. franç., 1951, 9, 593.
82. RAVAUD C. J., Thèse Doct. Pharm., Paris, 1936.
83. ROSZOKWSKI A. P., J. Pharm. exp. Therap., 1960, 129, 75.
84. ROUVIERE H., Anatomie humaine, Masson Ed., 1962, 2, 897.
85. SAVEL J., Thérapie, 1960, 15, 952.
86. SOOS E., BIENER H., Scientia pharm., 1953, 21, 48.
87. SPACIL J., CHROMIK J., KULHANEK J., P. Czech, 1963, 107, 107.
88. SPIESS E., Revue tech. pharm. SUTIP, 1965, 55, 4015.

89. TICE L. F., Pharmacy intern., New-York, 1949, 3, 12.
90. TIMAR M., WINTER D., *Thérapie* 1964, 19, 997.
91. TRUITT E. B. et Coll., *J. Pharm. exp. Therap.*, 1950, 100, 309.
92. TRUITT E. B., LITTLE J. R. and J. M., *J. Pharm. exp. Thérap.*, 1958, 122, 239.
93. URCHS R., *Dtsch., Apoth.-Ztg.*, 1953, 44, 799.
94. U.T.I.P., *Techniques d'Officines*, 1956-1963, 124.
95. U.T.I.P., *Journées internationales de Dermopharm.*, Lyon, 1961.
96. VALETTE G., *Précis de Pharmacodynamie*, Masson Ed., 1959, 13.
97. VALETTE L., *Thèse Doct. vté.*, Lyon, 1957.
98. VIGNOLI L., CRISTAU B., MOREL M. C., CASEL P., *Bull. Soc. Pharm. Marseille*, 1963, 46, 47.
99. WALKENSTEIN S. et Coll., *J. Pharm. exp. Thérap.*, 1958, 123, 254.
100. WEISKER J., *Die Kapsel*, 1962, 12, 341.
101. WELLAUER J., *Pharm. Acta helv.*, 1960, 35, 619.
102. WIDMANN A., *Die Hauszeitschrift Die Kapsel*, 1960, 2.
103. WULLEN H., *Arch. Pharm. Chém.*, 1961, 5, 68.
104. ZINNITZ F., *Acta Biol. Med. Ger.*, 1960, 5, 435.
105. ZUNZ E., *Eléments de Pharmacodynamie générale*, Masson Ed., 1930.

TABLE DES MATIERES

	Pages
— INTRODUCTION	11
— PREMIERE PARTIE	
LE RECTUM ET L'ABSORPTION RECTALE :	
Chapitre I Le Rectum	15
Chapitre II L'absorption rectale	19
— DEUXIEME PARTIE	
CLASSIFICATION DES EXCIPIENTS POUR SUPPOSITOIRES :	
Chapitre I Les anciens Excipients	25
Chapitre II Les nouveaux Excipients	31
— TROISIEME PARTIE	
CONDITIONNEMENT DES MEDICAMENTS PAR VOIE RECTALE :	
Chapitre I Les Suppositoires	47
Chapitre II Les Capsules rectales	49
— QUATRIEME PARTIE	
LE GLYCERYL-GAÏACOL :	
Chapitre I Caractères et Propriétés	55
Chapitre II Métabolisme	58
Chapitre III Dosages	59
— CINQUIEME PARTIE	
COMPARAISON DE DIFFERENTS EXCIPIENTS :	
Chapitre I Nature et Caractéristiques des Excipients étudiés	71
Chapitre II Elimination du Glycéryl-Gaïacol non méta- bolisé	75
Chapitre III Elimination totale du Glycéryl-Gaïacol	79
Chapitre IV Diffusion en boyau de Cellophane	93
— RESUME ET CONCLUSIONS GENERALES	97
— BIBLIOGRAPHIE	101

